Citometría de Flujo Multiparamétrica en el diagnóstico y seguimiento de tumores no hematopoyéticos

Jorge Rossi
jrossi@garrahan.gov.ar

Laboratorio de Inmunología Celular
y Citometría de Flujo

Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan

Número de camas: 550 (UCI: 139)

Transplantes: HSCT, Hígado, Riñón, Corazón, Pulmón

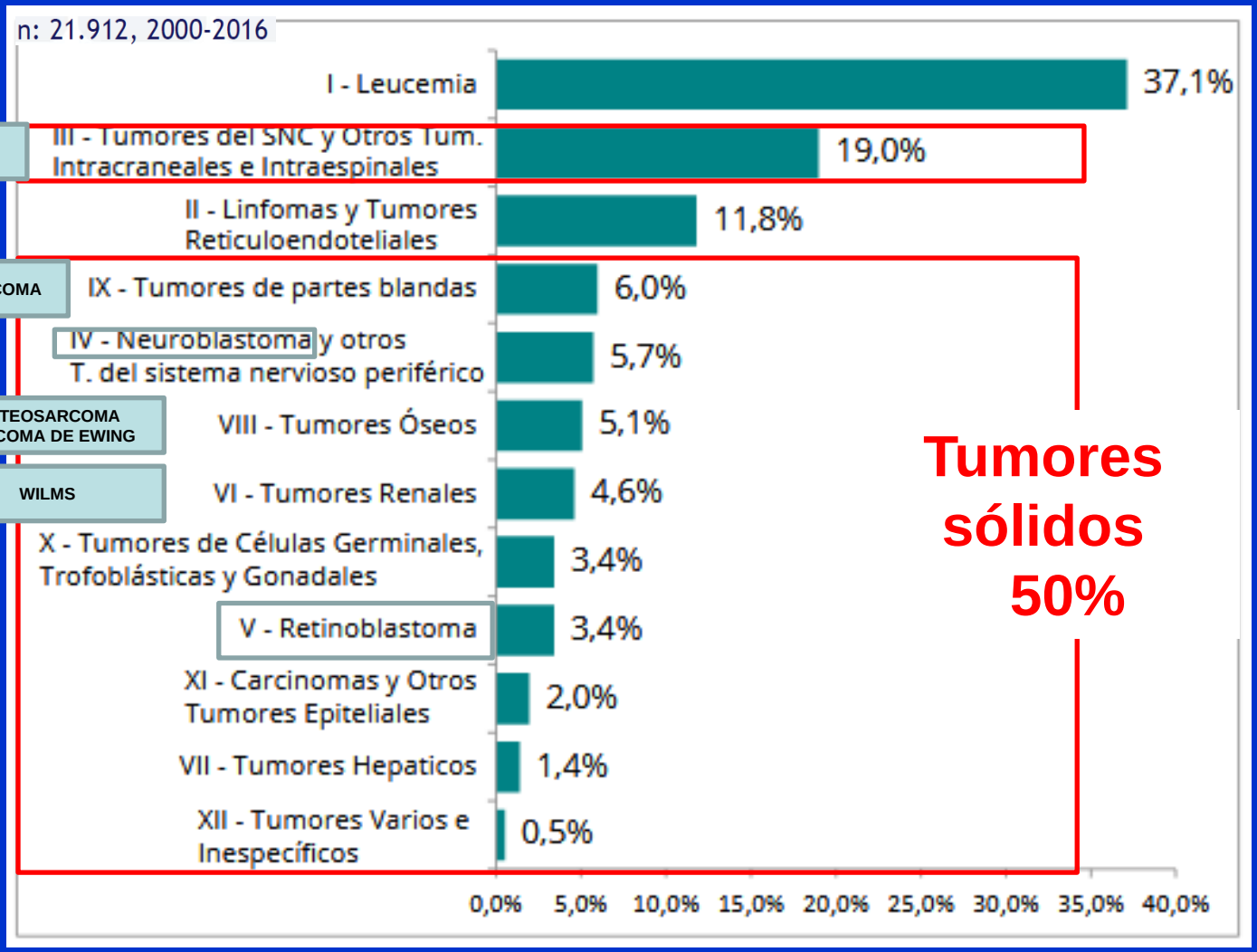
>400 nuevos pacientes con neoplasias por año

>100 nuevos casos de LA por año

Registro Oncopediatrico Hospitalario Argentino

INC Instituto Nacional del Cáncer

(Frecuencia relativa en pacientes <15 años)



Diagnóstico de tumores sólidos

Herramientas

- Clínica e imágenes
- Anatomía patológica/
- Inmunohistoquímica
- FISH/BM
- CFM

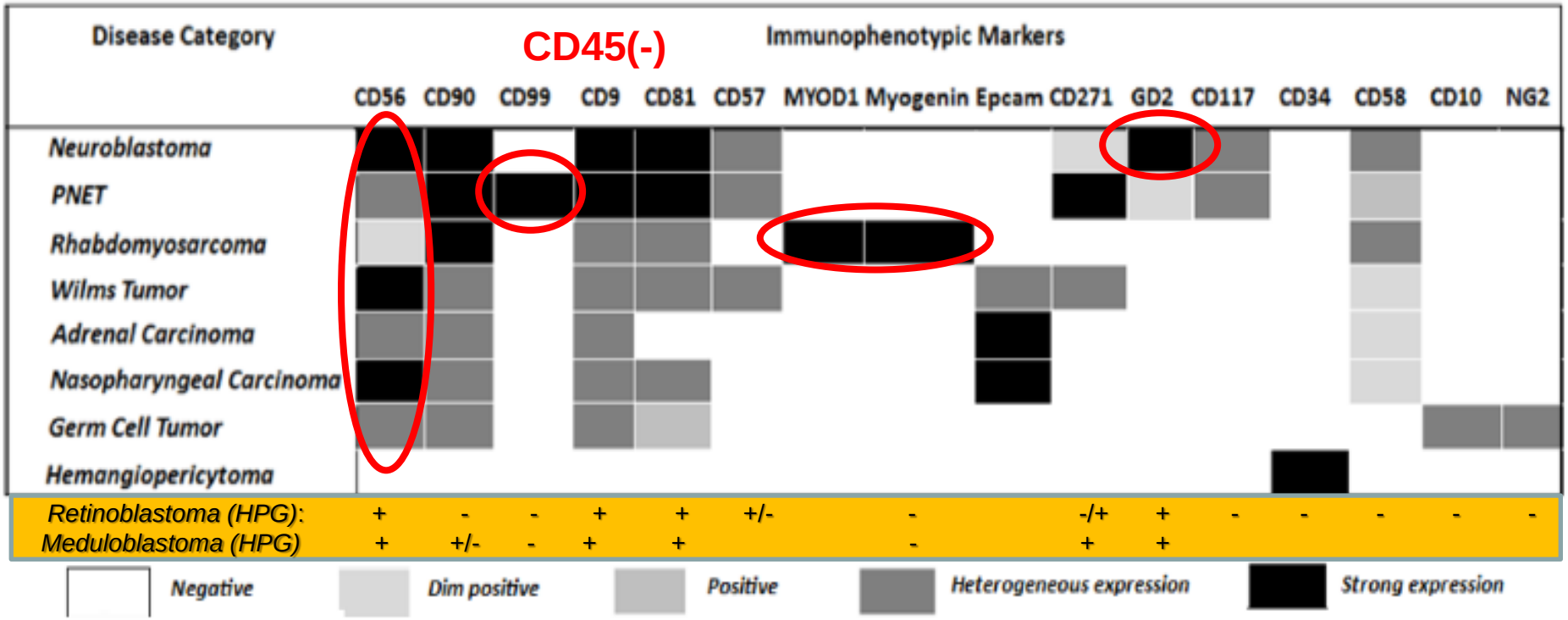
Cada una de estas herramientas tiene sus limitaciones en la sensibilidad en la detección de células tumorales o en su identificación

El *outcome* depende de un rápido diagnóstico del tumor, clasificación y estadificación para selección de la terapia adecuada y curación.

OPEN ACCESS Freely available online Ferreira-Facio CS et al. 2013 PLoS ONE 8(3): e55534 PLOS | ONE

Contribution of Multiparameter Flow Cytometry Immunophenotyping to the Diagnostic Screening and Classification of Pediatric Cancer

Cristiane S. Ferreira-Facio[1], Cristiane Milito[2], Vitor Botafogo[1], Marcela Fontana[1], Leandro S. Thiago[1,4], Elen Oliveira[1], Ariovaldo S. da Rocha-Filho[3], Fernando Werneck[3], Danielle N. Forny[1], Samuel Dekermacher[3], Ana Paula de Azambuja[5], Sima Esther Ferman[6], Paulo Antônio Silvestre de Faria[6], Marcelo G. P. Land[1], Alberto Orfao[7], Elaine S. Costa[1]*



CD45 es marcador de células hematopoyéticas. Debe ser negativo

GD2 disialoganglíosido. Se expresa en tumores neuroectodérmicos

CD56 (NCAM) molécula de adhesión neural.

CD99 (MIC2) no es específico de SARCOMA DE EWING/PNET pero está presente en células de estos tumores, permitiendo diferenciarlo de otros no hematopoyéticos.

Miogenina: Factor de regulación de transcripción nuclear, ausente en músculo esquelético normal

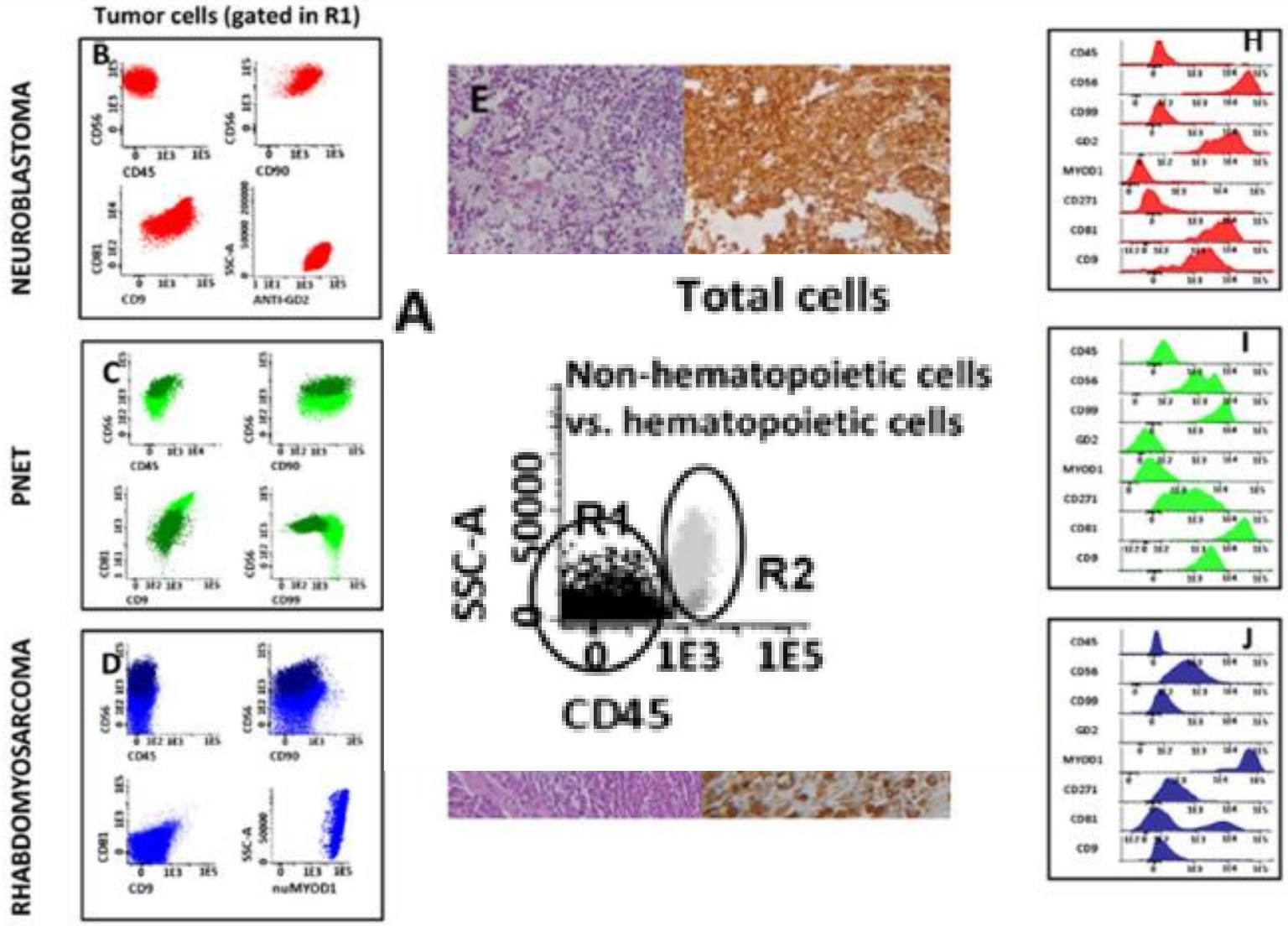


Figure 1. Immunophenotypic identification and chraracterization of pediatric tumor samples. In panel A, an illustrating example of the gating strategy and bivariate dot plot combinations used for the identification of CD45− tumor cells, CD45− residual stromal cells (e.g. endothelial cells and mesenquimal cells) and infiltrating hematopoietic cells (e.g. neutrophils, B and T cells) is shown. In turn, in panels B to J the immunophenotypic profile of CD45− tumor cells from a neuroblastoma (panels B and H), a PNET (panels C and I) and a rhabdomyossarcoma (panels D and J) tumor are shown together with representative pictures of the histophathological and immunohistochemical profiles of the same tumors stained with hematoxilin & eosin plus cromogranin (neuroblastoma cells in panel E), CD99 (PNET cells in panel F) and $_{(nu)}$myogenin (rhabdomyossarcoma cells in panel G).

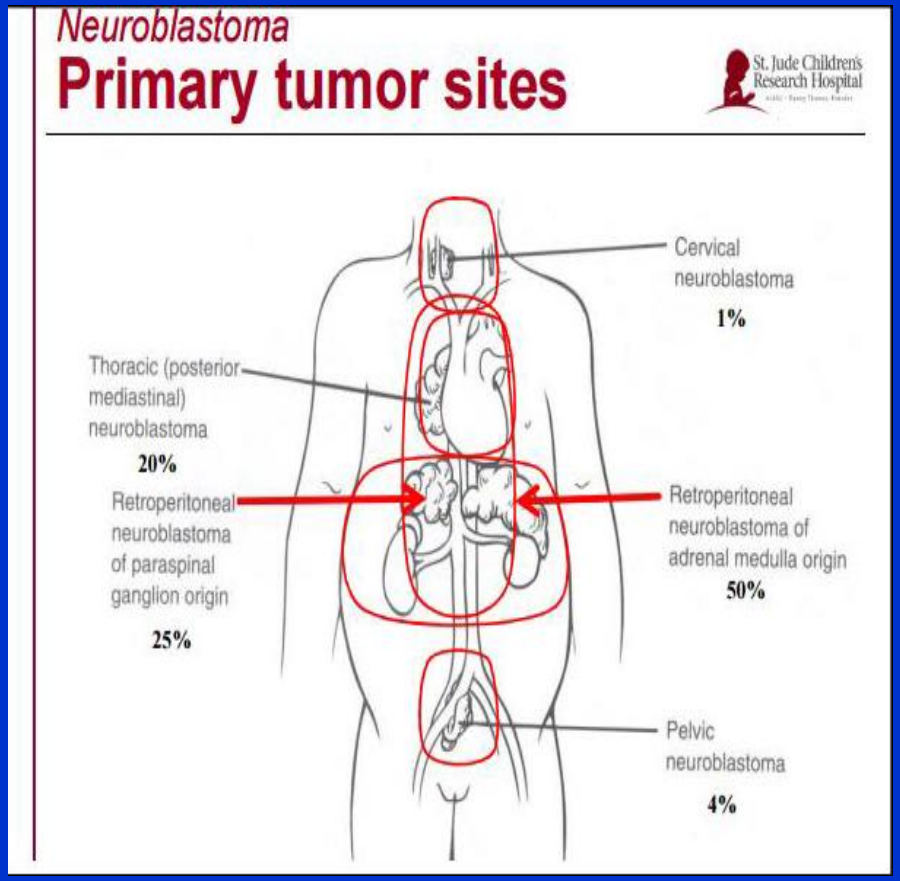
doi:10.1371/journal.pone.0055534.g001

Neuroblastoma

Tumor extracraneal más frecuente en Pediatría

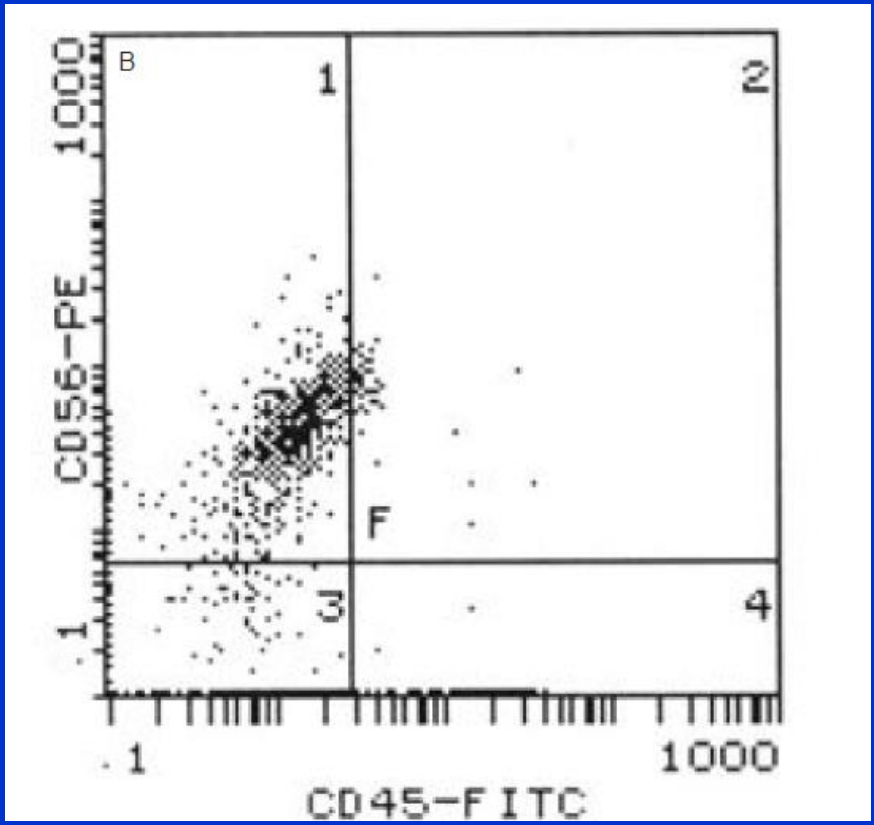
Representa aproximadamente el 6% de los tumores en Argentina.
Mayor incidencia se observa en los niños menores de 4 años.
Forma de presentación: afecta los ganglios del sistema simpático incluyendo la glándula suprarenal en el 75% de los casos. Se observa masa en abdomen, tórax, compromiso de los canales vertebrales.
Son frecuentes las metástasis óseas (provocan dolores importantes) hepáticas, médula ósea y piel. Pueden cursar con sudoración, cefalea, irritabilidad, equimosis periorbitaria, edema de párpado, exoftalmo (ojo de mapache).
Cómo se hace el diagnóstico? biopsia del tumor o de la medula ósea.
Diagnósticos diferenciales: tumor renal, linfoma no Hodgkin o patología benigna. Cuando el compromiso es torácico, como se afecta el mediastino posterior hay que descartar patología benigna.
Tratamiento y pronóstico: quimioterapia, cirugía y la radioterapia dependiendo de la edad. Alto riesgo tienen indicación de transplante de medula ósea.
Entre el 35% y 90% de los niños se curan

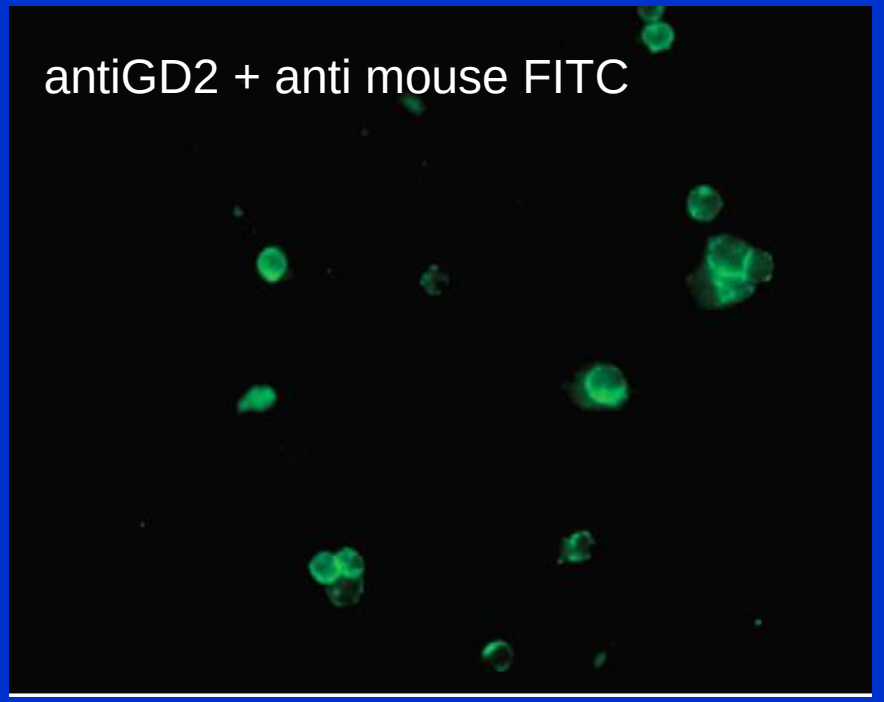
INC Instituto Nacional del Cáncer



La alta expresión de GD2 en los neuroblastomas y su restringida distribución en los tejidos normales hace que los anticuerpos monoclonales anti-GD2 puedan usarse clínicamente para la inmunoterapia

Biopsia NB





Detection of Residual Neuroblastoma Cells in Bone Marrow: Comparison of Flow Cytometry With Immunocytochemistry

Katrien Swerts,[1*] Barbara De Moerloose,[1] Catharina Dhooge,[1] Bénédicte Brichard,[2] Yves Benoit,[1] Geneviève Laureys,[1] and Jan Philippé[3]

[1]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

[2]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

[3]Department of Clinical Chemistry, Microbiology and Immunology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Cytometry Part B (Clinical Cytometry) 61B:9–19 (2004)

EMR: detección por medio de técnicas de alta sensibilidad (CF, RT-PCR) de cantidades mínimas de células tumorales, no detectables por microscopía en diferentes puntos del tratamiento

EMD: enfermedad mínima detectada al diagnóstico, antes de iniciar tratamiento.

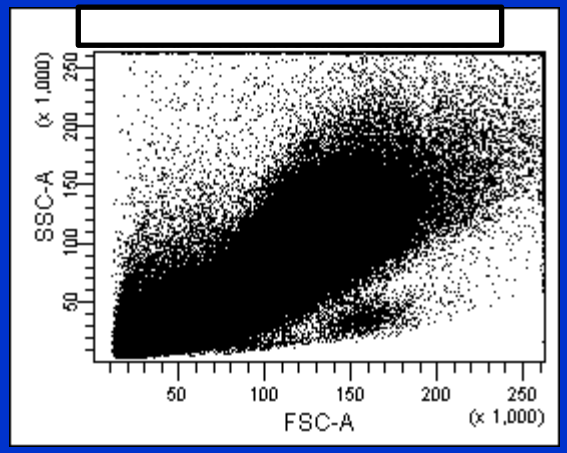
Punto crítico de la marcación por CFM

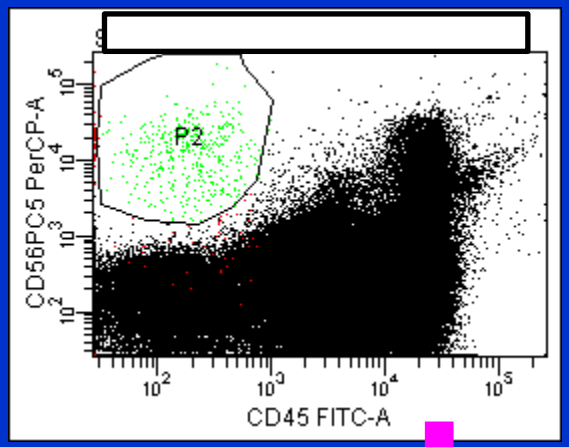
- Número de células a cargar/tubo
- En MO con bajo % de infiltración y MO de seguimiento, asegurarse de cargar entre 1,5-2.10^6 cél/tubo para asegurarse de adquirir por lo menos un millón.
- Criterio cluster: 10-20 eventos para considerarlo positivo.
- Para tener una sensibilidad de 1.10^4-1.10^5
- La combinación de varios anticuerpos en el mismo tubo permite aprovechar más las células.

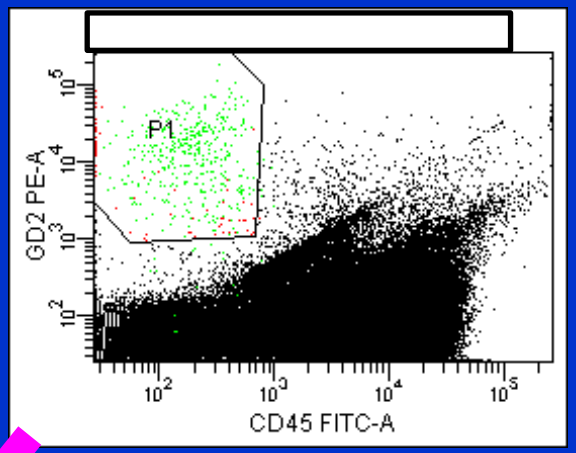
NEUROBLASTOMA: médula ósea

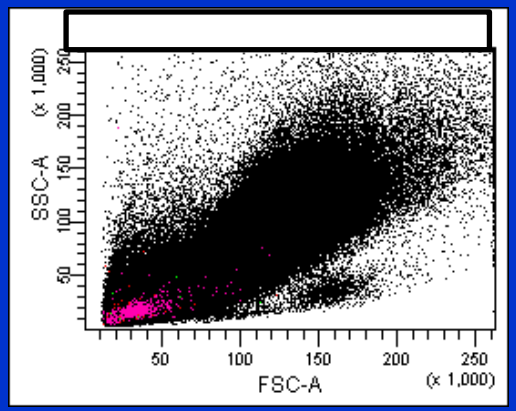
Derecha EMD: 0.12%

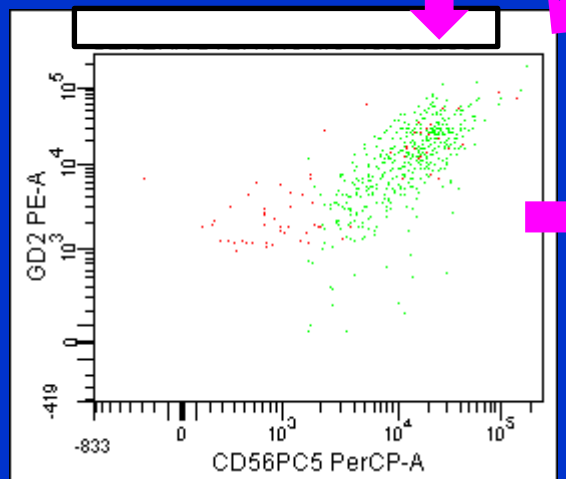
45/GD2/56

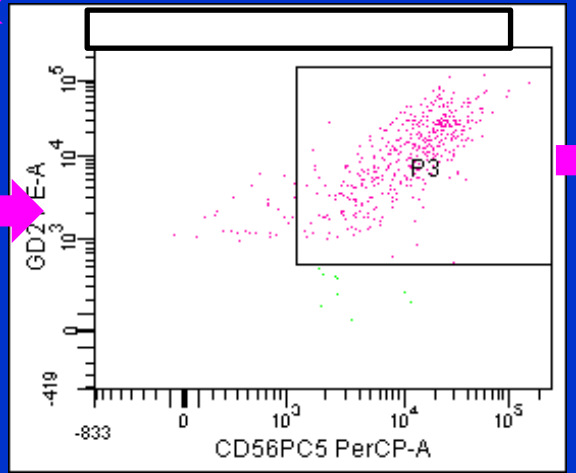


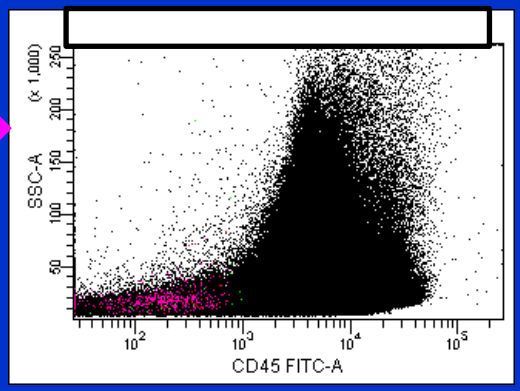








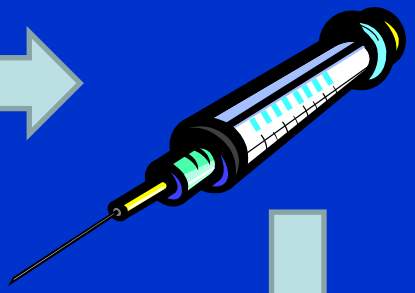


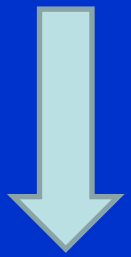


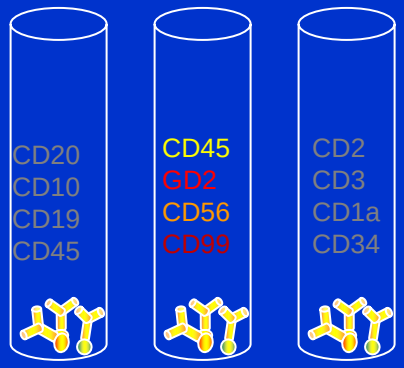
Procesamiento biopsia

Disgregación mecánica y Perfusión del tejido

Recolección de células en RPMI







Alícuotas para marcación racional

Lavado y recuento

Biología Molecular

NB: ARN *PHOX2B*

Ewing: ARN *EWS-FLI1, EWS-ERG*

RB: ADN *RB1 MLPA*

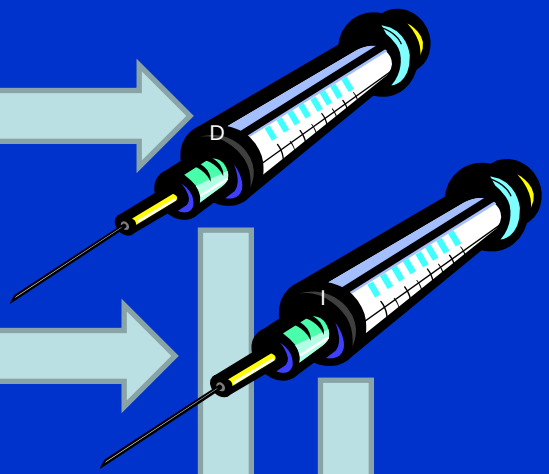
Discriminación entre células normales y neoplásicas
células hematopoyéticas y no hematopoyéticas
Determinación del linaje de los blastos
Determinación de los diferentes estadíos de maduración
Correlación con citogenética-molecular
Diferenciación entre recaídas y segundas enfermedades malignas

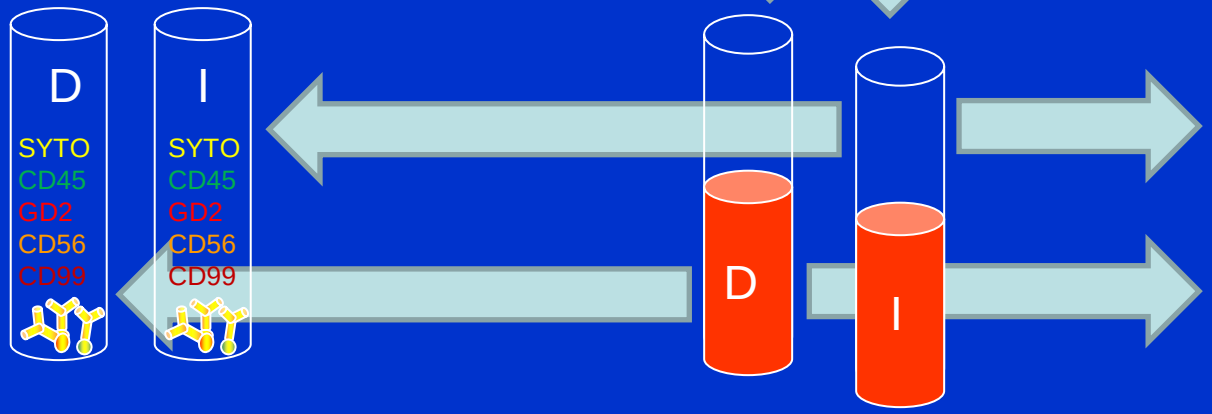
Médula Ósea

sitio más común de infiltración y también es un sitio frecuente de recurrencia

Punción MO derecha

Punción MO izquierda





Alícuotas para marcación

recuento

Biología molecular

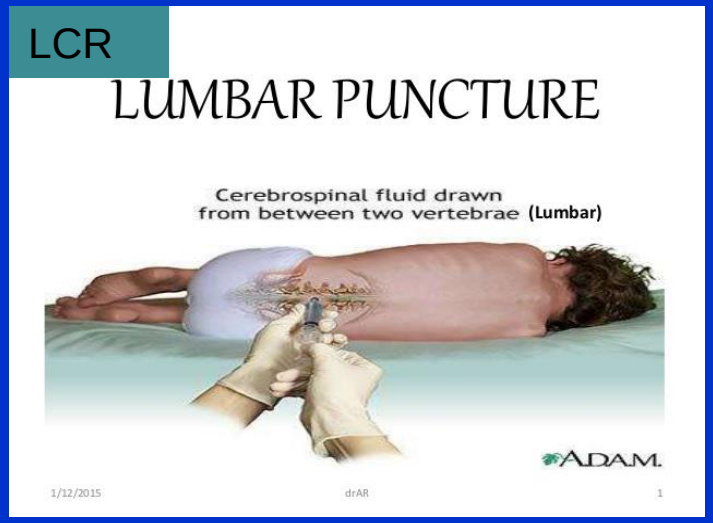
NB: ARN *PHOX2B*

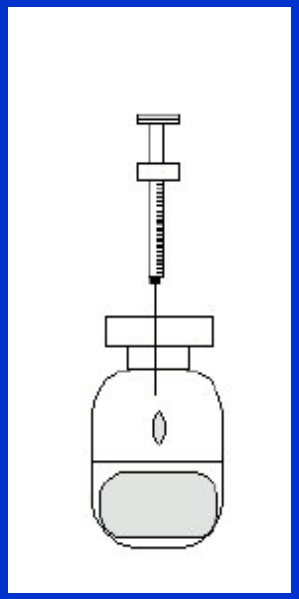
Ewing: ARN *EWS-FLI1, EWS-ERG*

RB: ADN *RB1 MLPA*

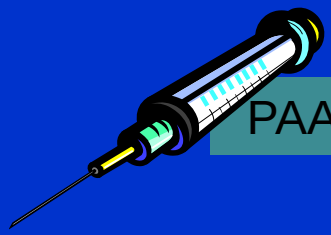
NB: liq. pleural, peritoneal (+)
→ pronóstico desfavorable

LCR





Inmediatamente
remitir al
laboratorio
Viabilidad!



PAAF

marcación

Lavado, Resuspensión
en RPMI y Recuento

Biología molecular

NB: ARN *PHOX2B*

Ewing: ARN
EWS-FLI1,
EWS-ERG

RB: ADN *RB1*
MLPA

Marcación/BM MO/Bx

Incubar con los siguientes Ac según sospecha de tipo de tumor:

Neuroblastoma:

CD45FITC**/ GD2PE /CD56**PC5

CD45 V500/ Syto 16/ GD2PE /CD56 APC

BM: Detección de gen *PHOX2B*

Ewing:

CD45V500/ **CD99**FITC **/CD56**PE **/CD9**PerCP Cy5.5**/ CD117** PECy7

BM: caracterización de *EWS-FLI1*, *EWS-ERG*

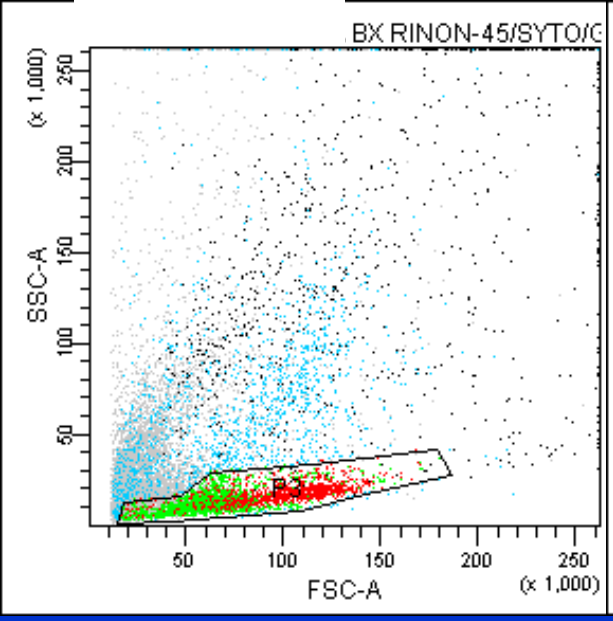
Rabdomiosarcoma:

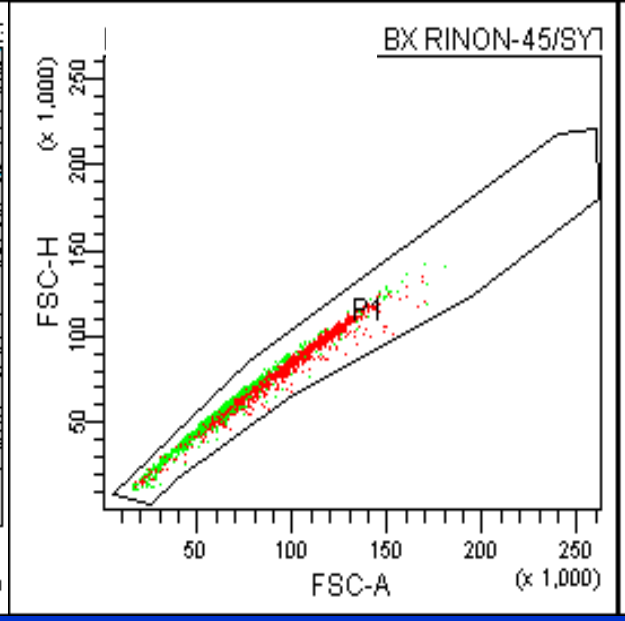
CD45FITC **/ Miogenina** PE **/ CD56**PC5

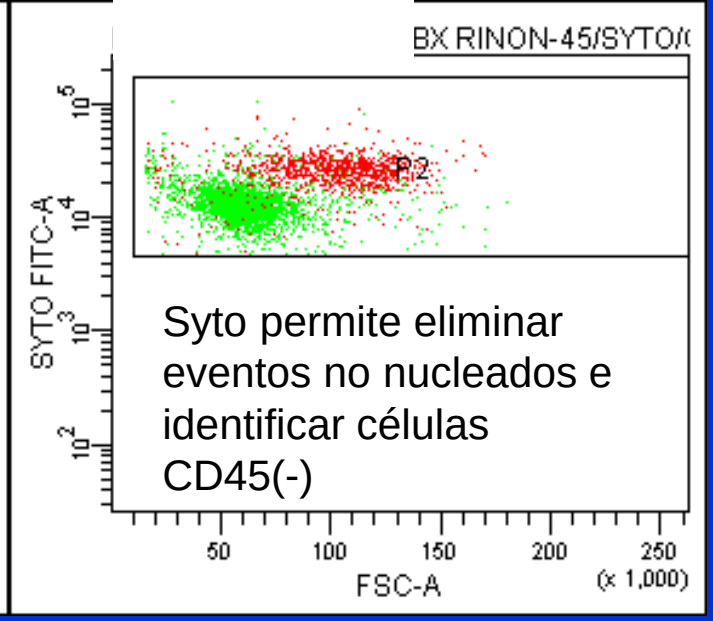
Retinoblastoma

CD45FITC **/ GD2PE / CD56**PC5

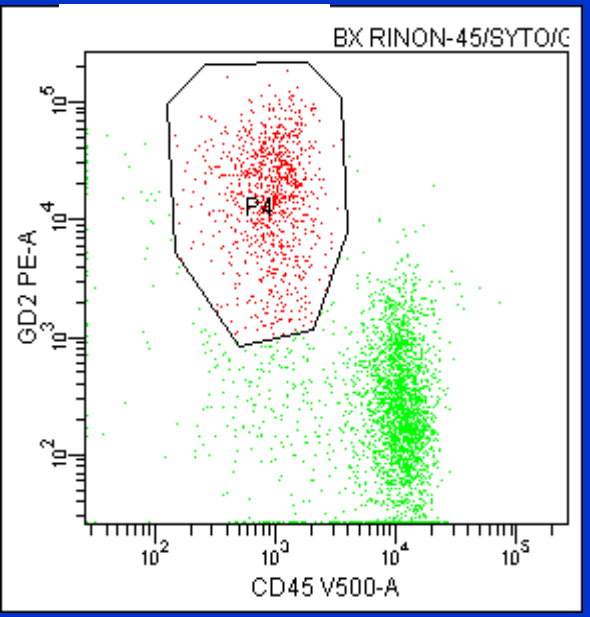
BM: secuenciación de gen *RB1* y MLPA

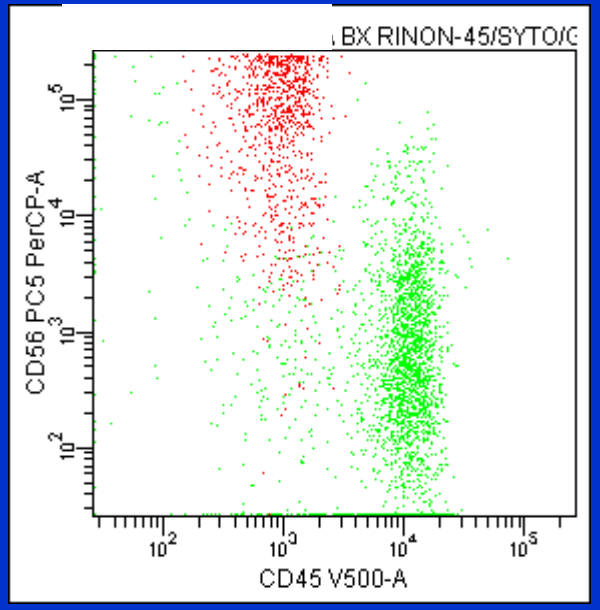






Syto permite eliminar eventos no nucleados e identificar células CD45(-)





SYTO: tinción DNA>RNA marca células nucleadas sin necesidad de permeabilizarlas, excluyendo eventos no nucleados como eritriocitos, plaquetas y debris.

% confiable denominador CNT

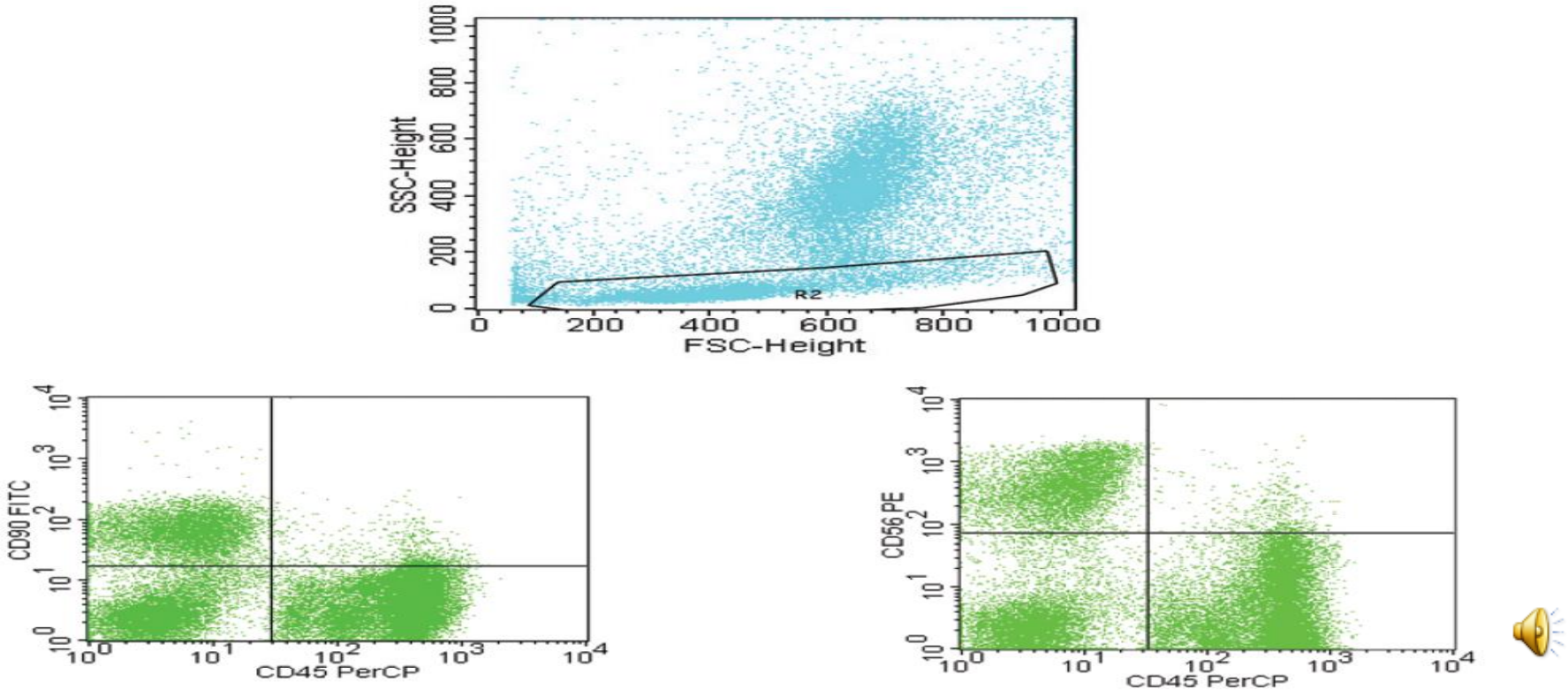
Arch Argent Pediatr 2016;114(2):e100-e103 / e100

Neuroblastoma y citometría de flujo multiparamétrica, una nueva y posible herramienta diagnóstica. Caso clínico

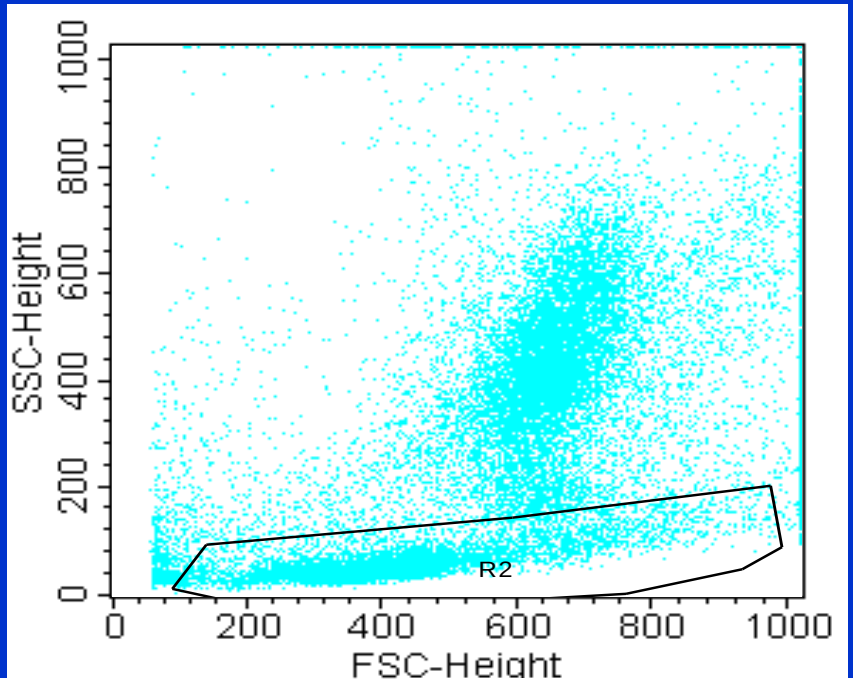
Multi-parametric Flow Cytometry for Neuroblastoma, a new and possible diagnostic tool. Case report

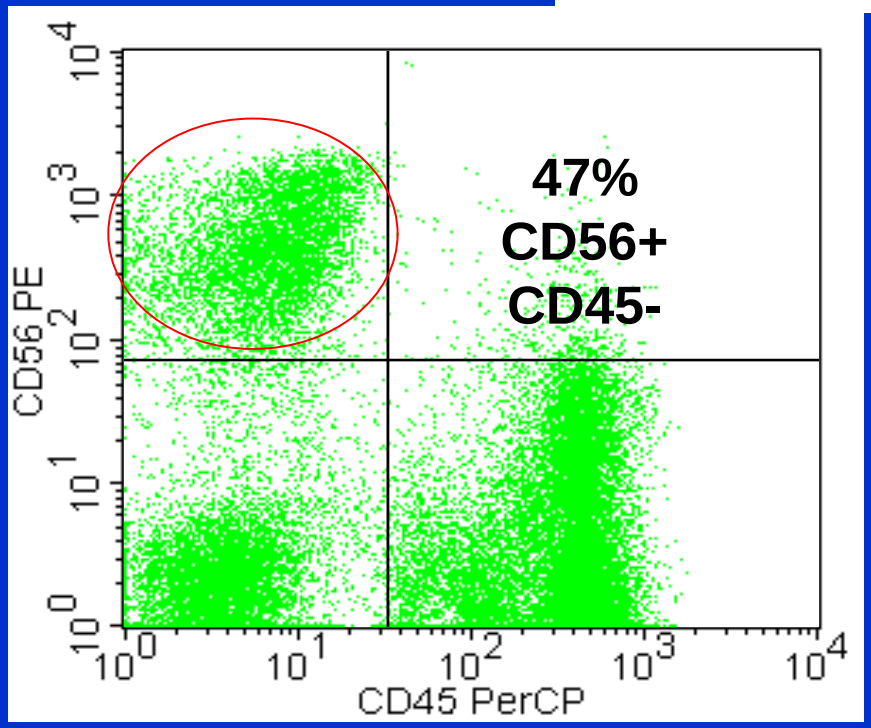
Bioq. Belén Manrique[a], Dra. Jessica López Marti[c], Dr. Walter Cacciavillano[b] y Dr. Jorge Rossi[a]

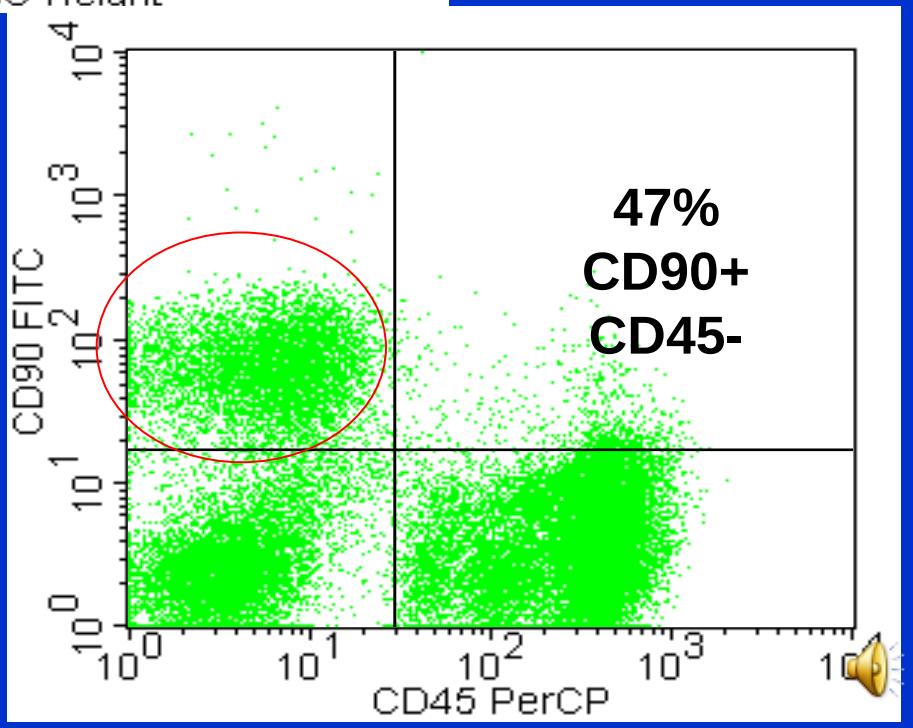
FIGURA 1. *Marcación de médula ósea por citometría de flujo multiparamétrica*



MO


SSC-Height
FSC-Height
R2
0
200
400
600
800
1000


47%
CD56+
CD45-
CD56 PE
CD45 PerCP


47%
CD90+
CD45-
CD90 FITC
CD45 PerCP

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology
https://doi.org/10.1007/s00432-018-02831-w

ORIGINAL ARTICLE – CLINICAL ONCOLOGY

Prognostic value of initial bone marrow disease detection by multiparameter flow cytometry in children with neuroblastoma

Alexander Popov[1] · Alexander Druy[1,2] · Egor Shorikov[3] · Tatiana Verzhbitskaya[2,4] · Alexander Solodovnikov[2] · Leonid Saveliev[2,4] · Godelieve A. M. Tytgat[5,6] · Grigory Tsaur[2,4] · Larisa Fechina[2,4]

Received: 25 September 2018 / Accepted: 21 December 2018

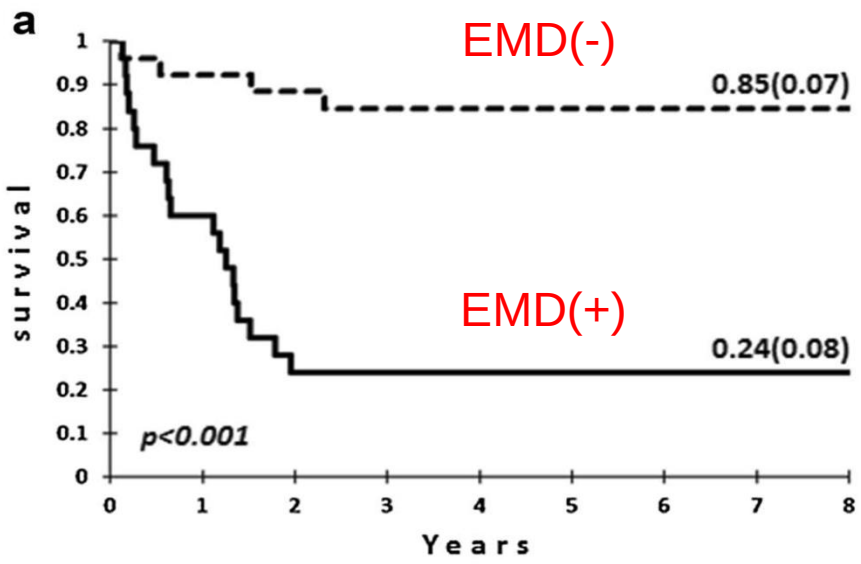
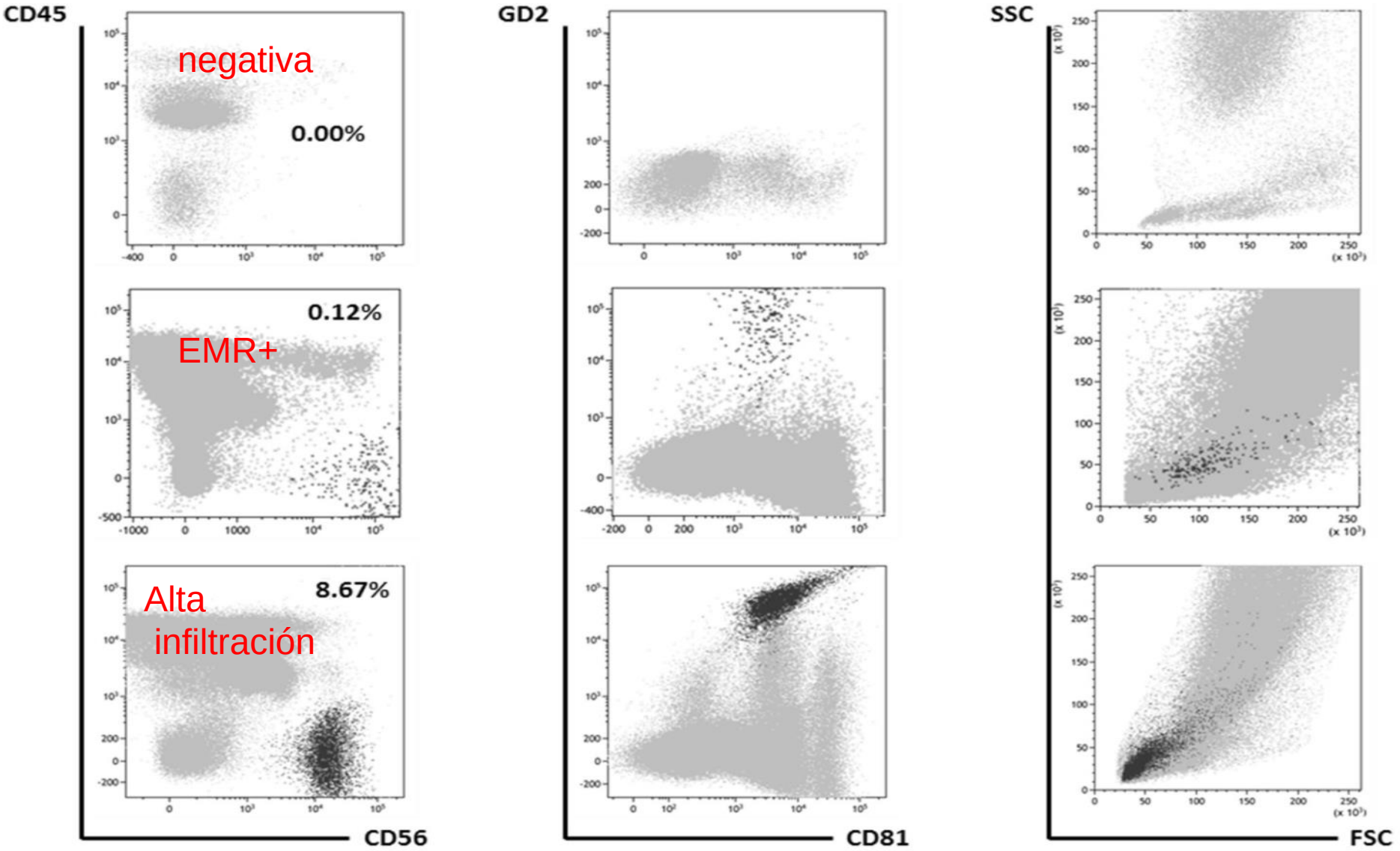


Fig. 2 Event-free survival (**a**) and cumulative incidence of relapse/progression (**b**) in 26 MFC-negative (dashed line) and 25 MFC-positive (solid line) patients with neuroblastoma



Encuentran m.o. (+) >0.01 en 50% de los casos, sólo 25% (+) por Citología.

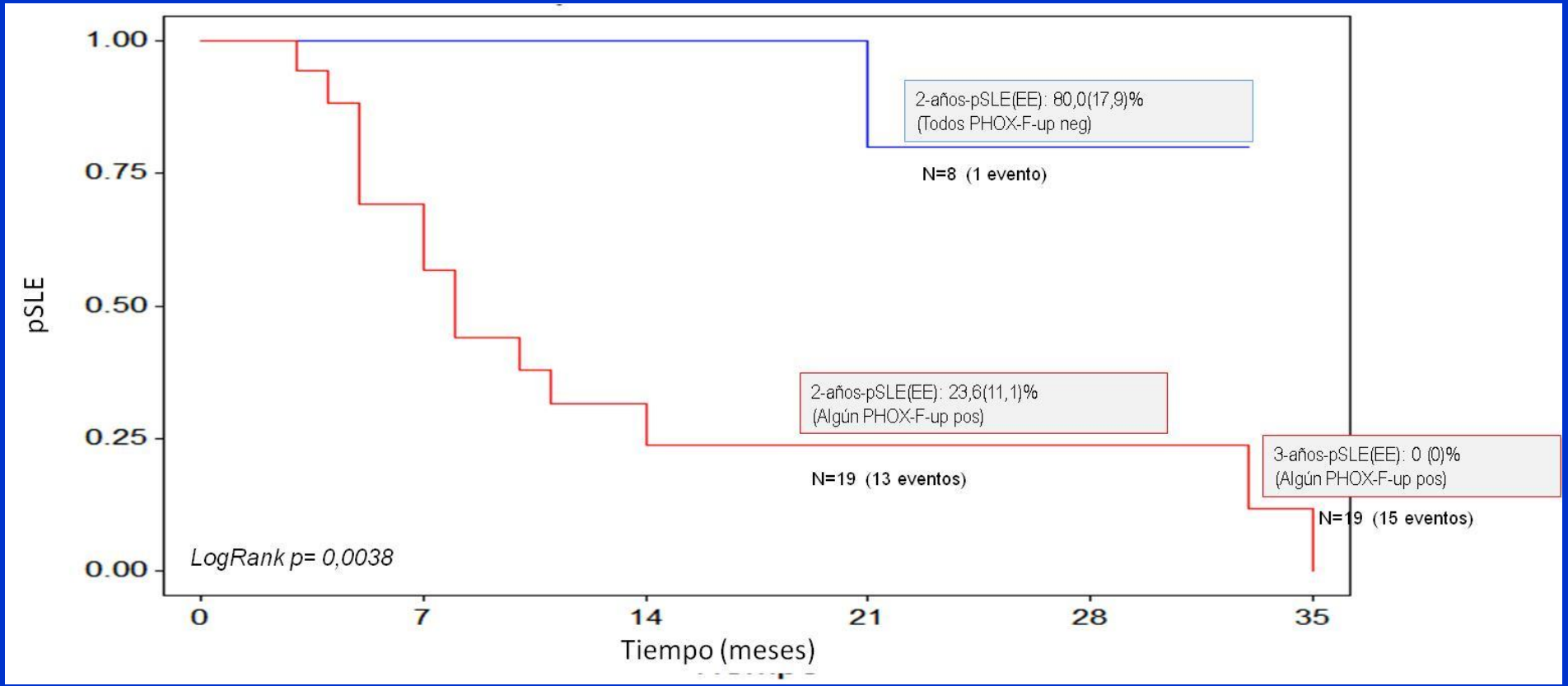
28 casos con NB localizado fueron (+) por CF.

Los que fueron m.o.(+) por CF tuvieron peor *outcome*

Neuroblastoma de alto riesgo

Sobrevida Libre de Eventos (a 2 años)

Todas EM negativas vs. Alguna EMR positiva



Review Article

Assessment of Minimal Residual Disease in Ewing Sarcoma

Lars M. Wagner,[1] Teresa A. Smolarek,[2] Janos Sumegi,[3] and Daniel Marmer[3]

Table 1: Summary of Key Studies Using RT-PCR for MRD Detection in Ewing Sarcoma.

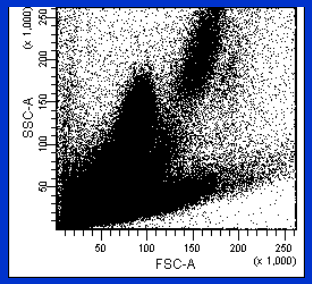
Author [Reference]	N (pts)	Key Findings
Peter [9]	36	31% had MRD in either blood or marrow at diagnosis at diagnosis
Pfeiderer [13]	16	38% had MRD in BM, while only 6% had CTC at diagnosis
West [12]	28	25% of newly diagnosed localized pts had MRD in blood or marrow, compared to 50% with relapsed/metastatic disease
Fagnou [11]	67	26% of patients had MRD in blood at diagnosis, but this was not correlated with clinical features or outcome.33% of patients had BM MRD, with worse outcome
De Alava [6]	28	MRD in blood and/or marrow developed prior to clinical progression
Zoubek [14]	35	7/23 (30%) had BM MRD at diagnosis, but this did not predict relapse
Thomson [3]	9	Survival was correlated with speed of clearance of MRD in blood and BM
Sumerauer [10]	22	MRD in marrow found in 31% of localized and 50% of metastatic pts
Merino [15]	12	Quantitative RT-PCR can be used to measure efficacy of stem cell purging methods
Schleiermacher [2]	172	MRD in blood or BM at diagnosis is associated with worse survival in patients with otherwise localized disease
Avigad [5]	26	43% of pts had marrow MRD at diagnosisMRD developed prior to clinical recurrence in 10 of 11 patients
Yaniv [16]	11	Tumor cells frequently contaminate stem cell harvests, and are associated with relapse after transplantation.Relapse is preceded by MRD in BM and/or blood

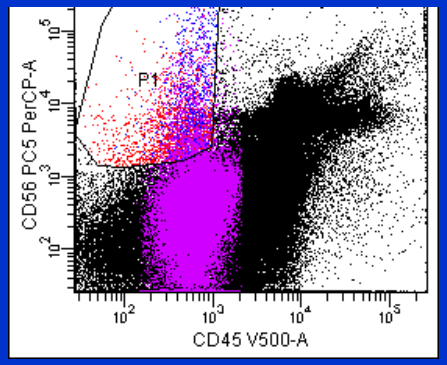
MRD, minimal residual disease; BM, bone marrow.

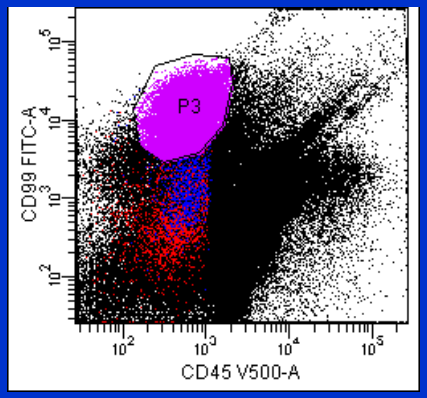
Sarcoma
Volume 2012, Article ID 780129, 8 pages

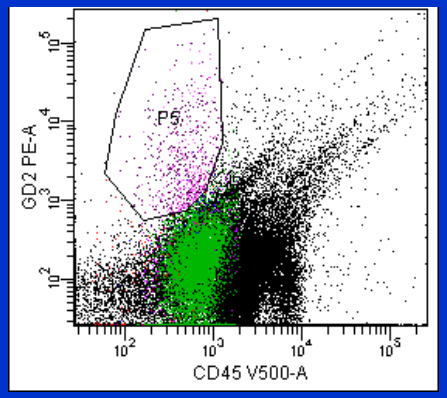
Ewing: biopsia

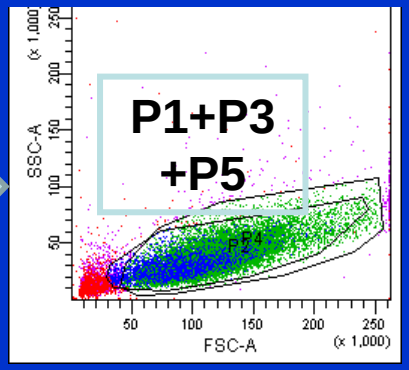
CD45/CD99/GD2/CD56



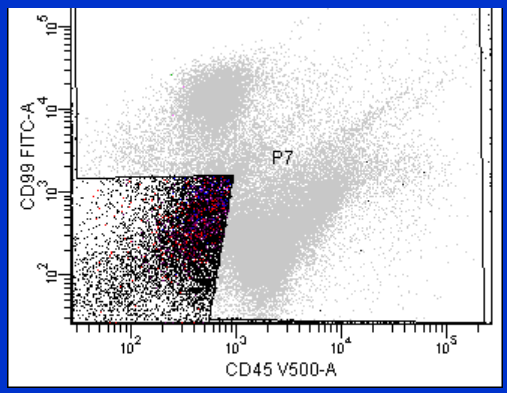








17%

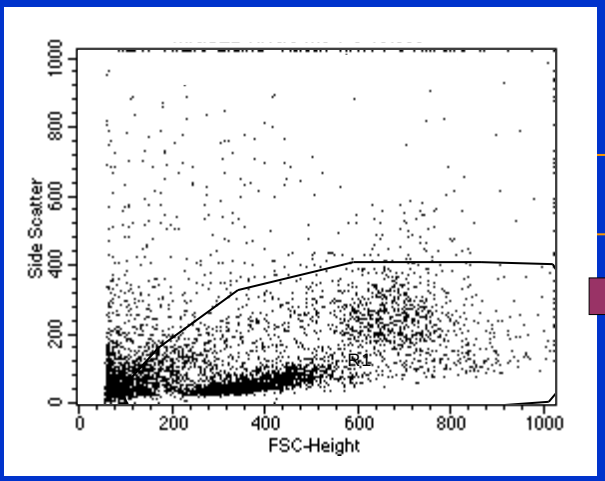


Tube: 45/99/GD2/56

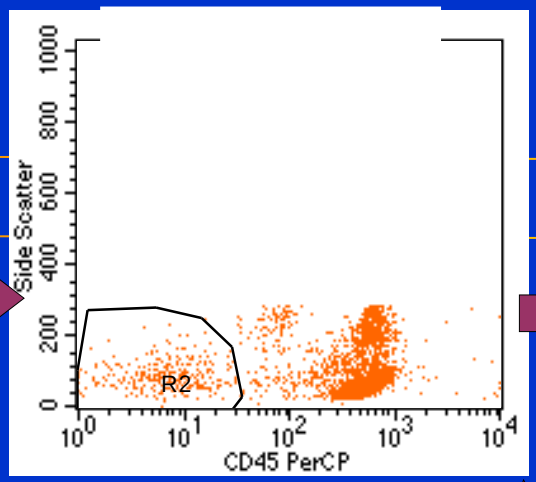
Population	#Events	%
All Events	307,240	
P1	3,615	
P2	1,829	
P3	39,251	
P4	37,566	
P5	3,384	
P6	1,230	
P7	235,295	

Ewing: compromiso m.o.

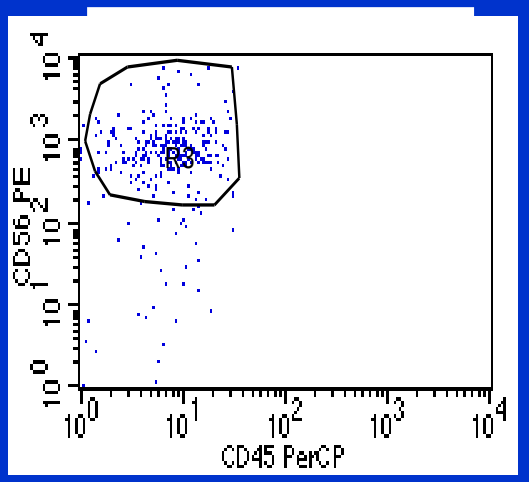
Panel: CD99/CD56/CD45



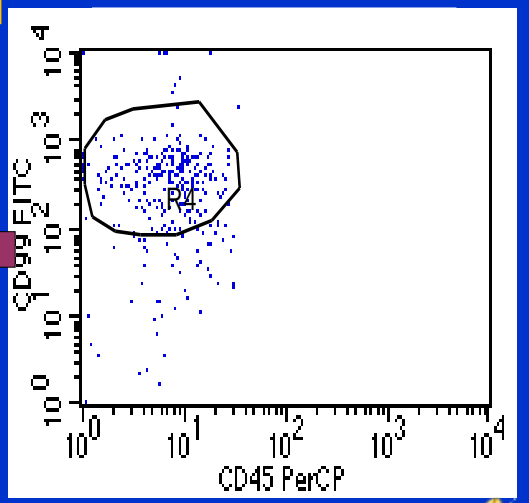
R1

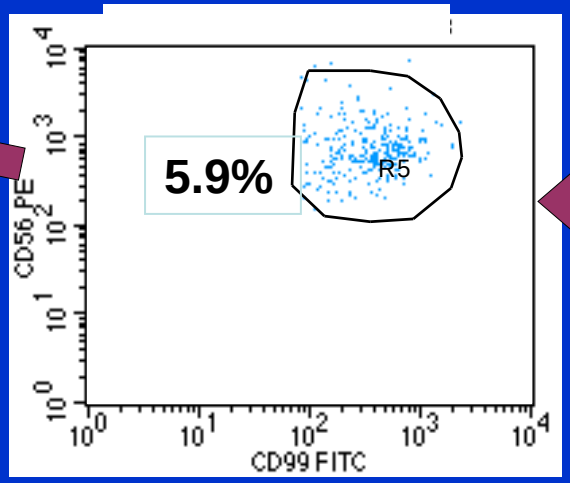


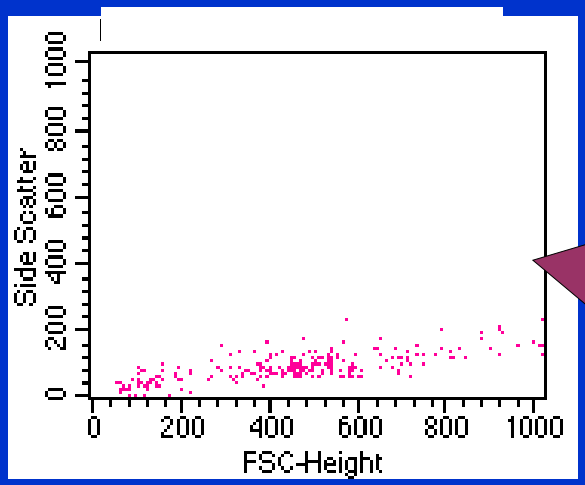
R1



R3*R4

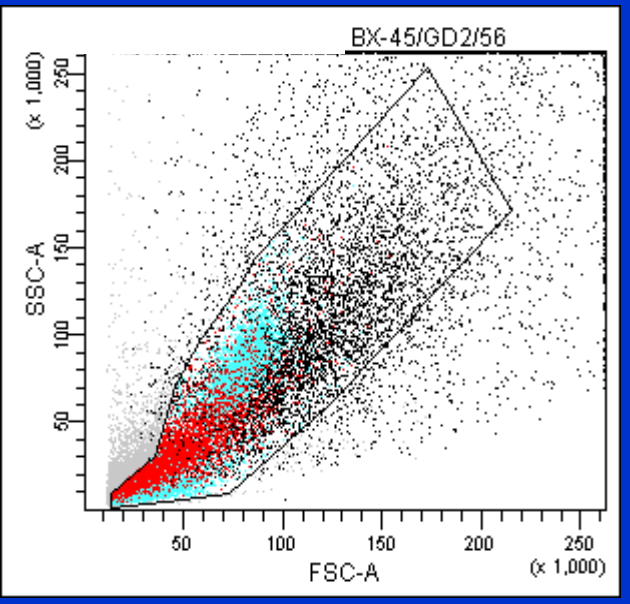


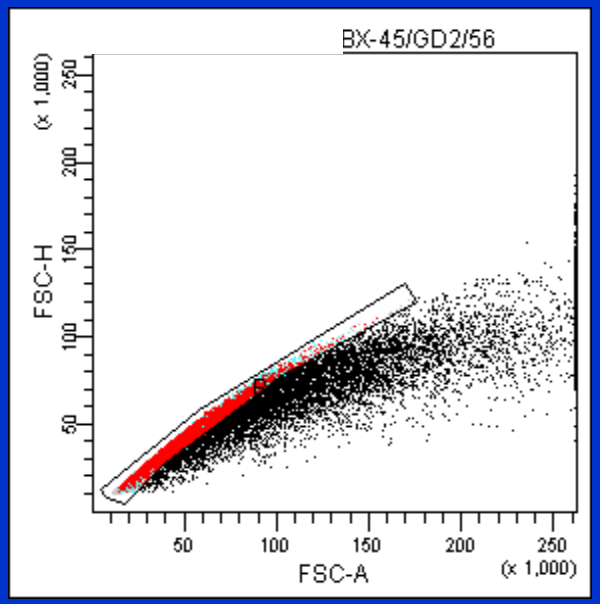


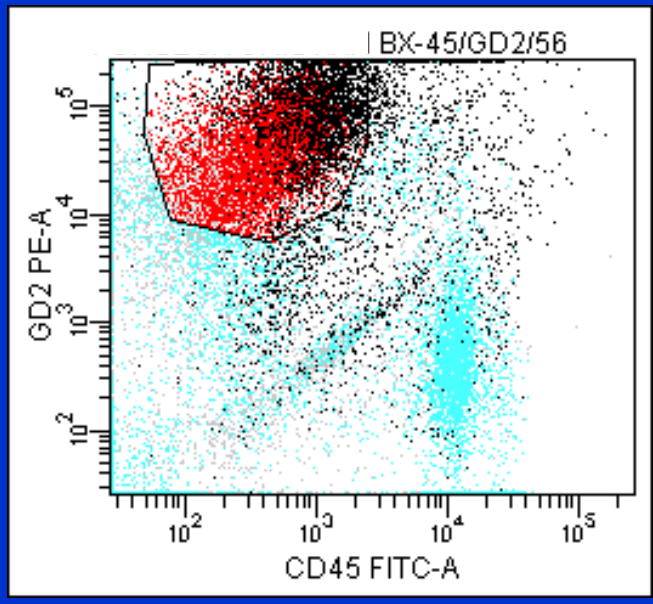


R2*R3*R4*R5

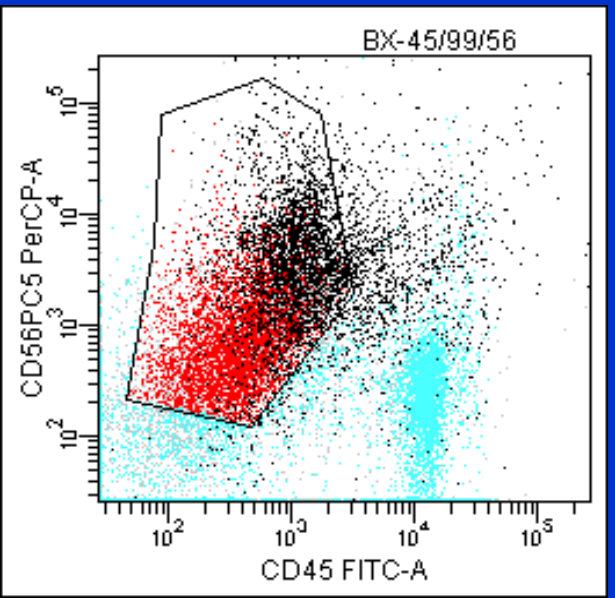
Osteosarcoma

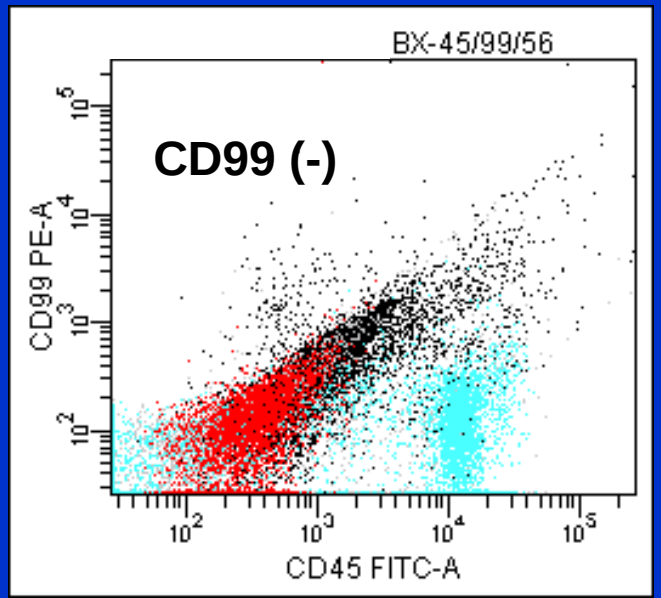


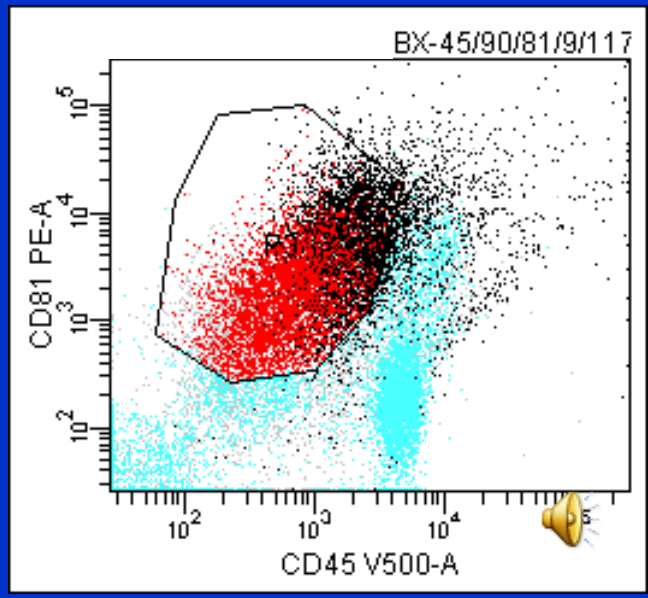


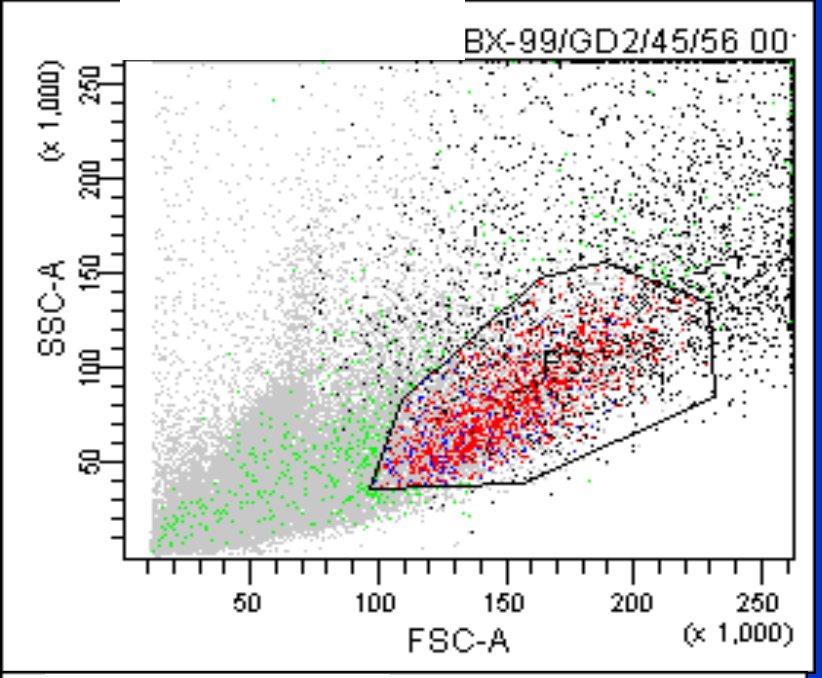


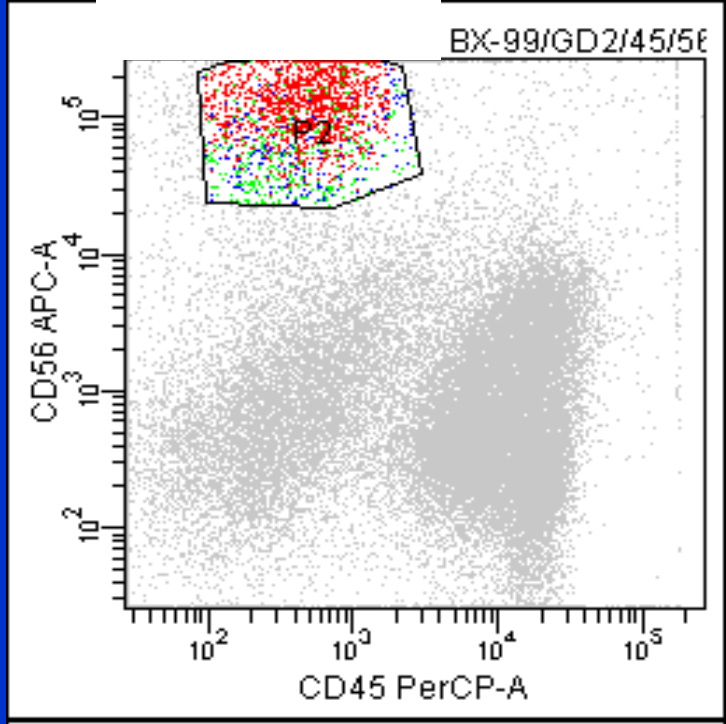
Bx fémur derecho.: Ewing?



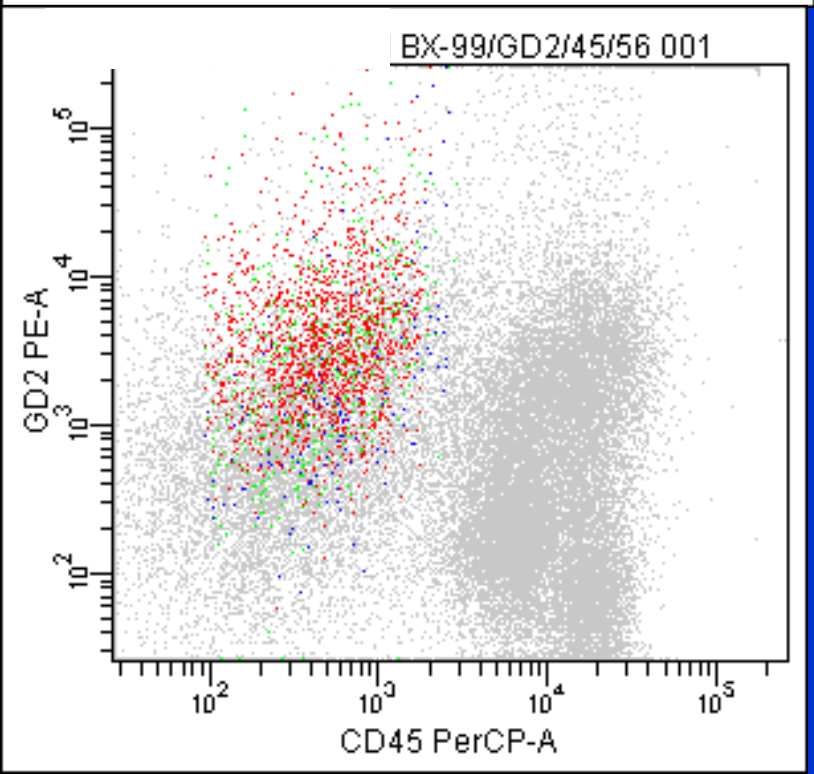


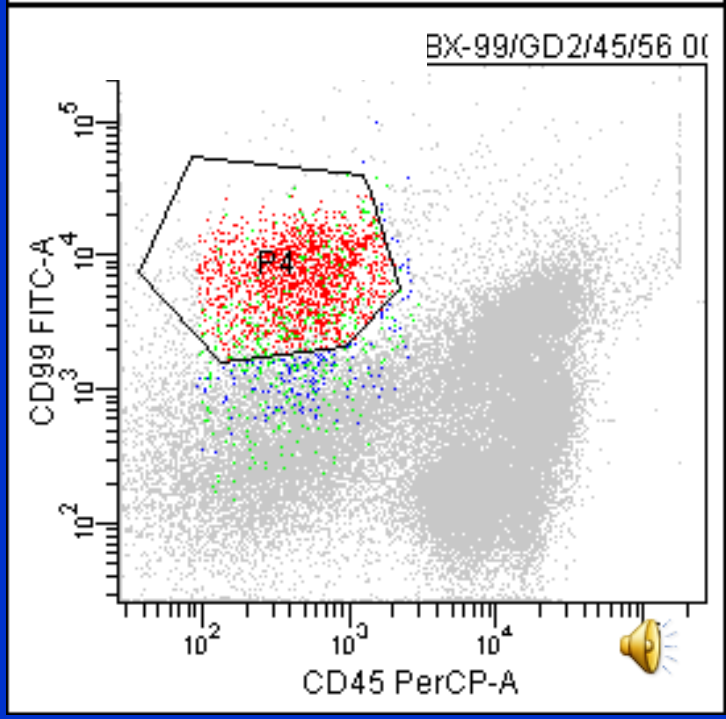




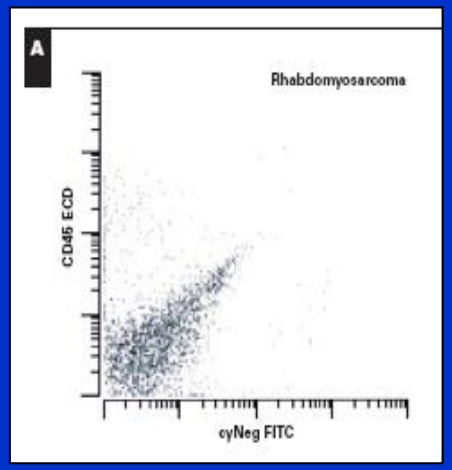


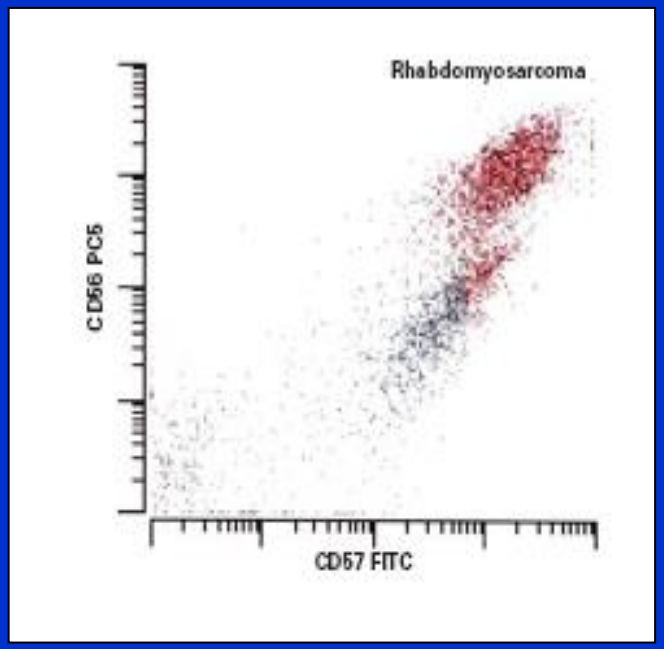
Ewing
Bx tumor tibia
Derecha
proximal

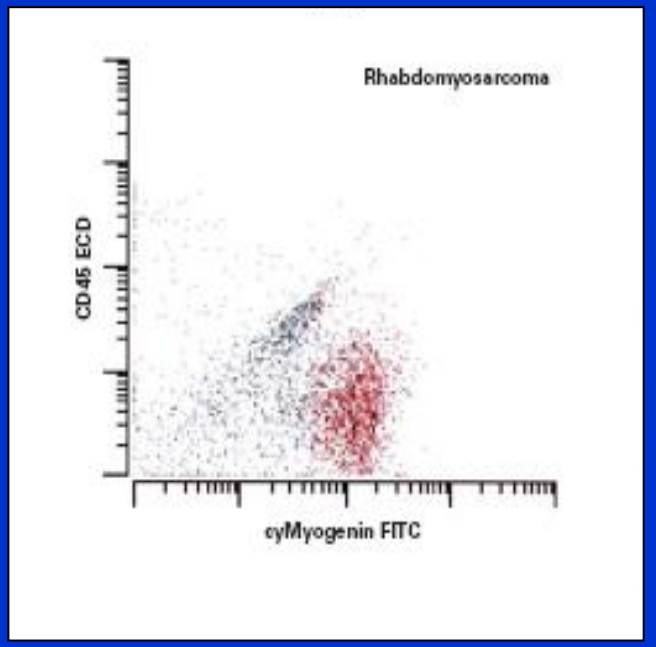


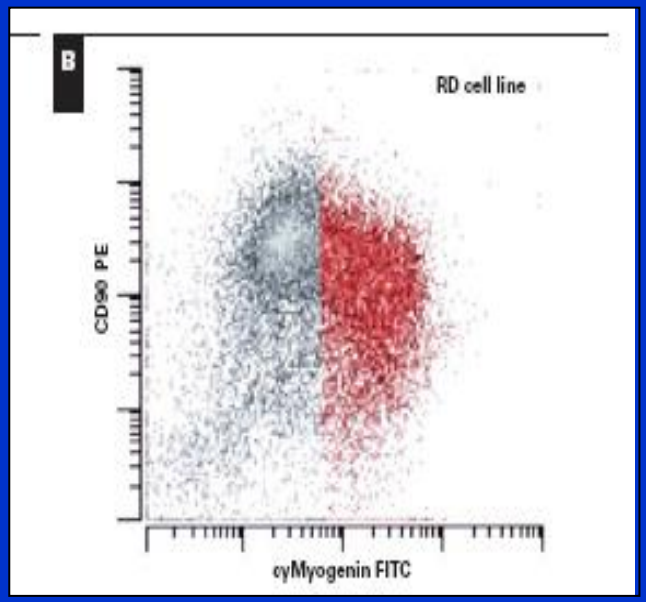


Rabdomiosarcoma

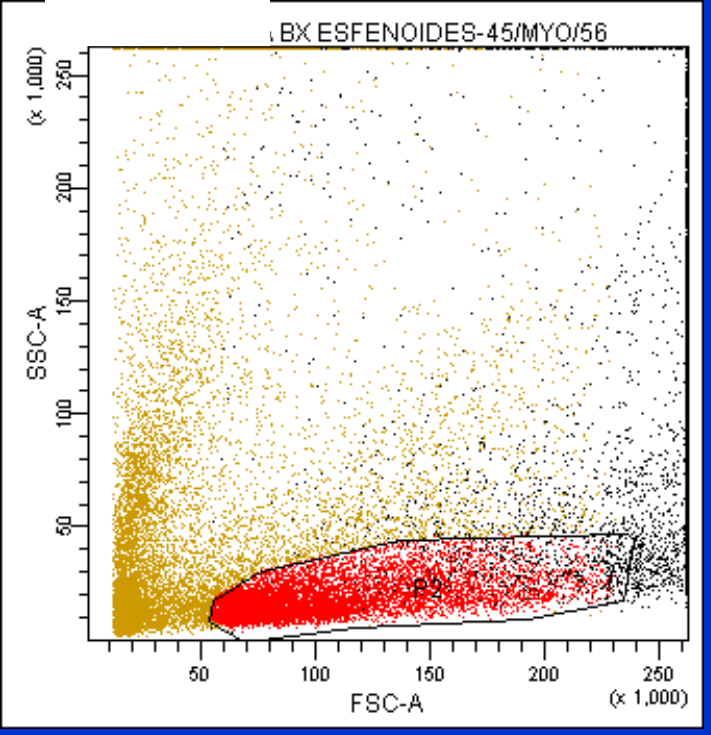




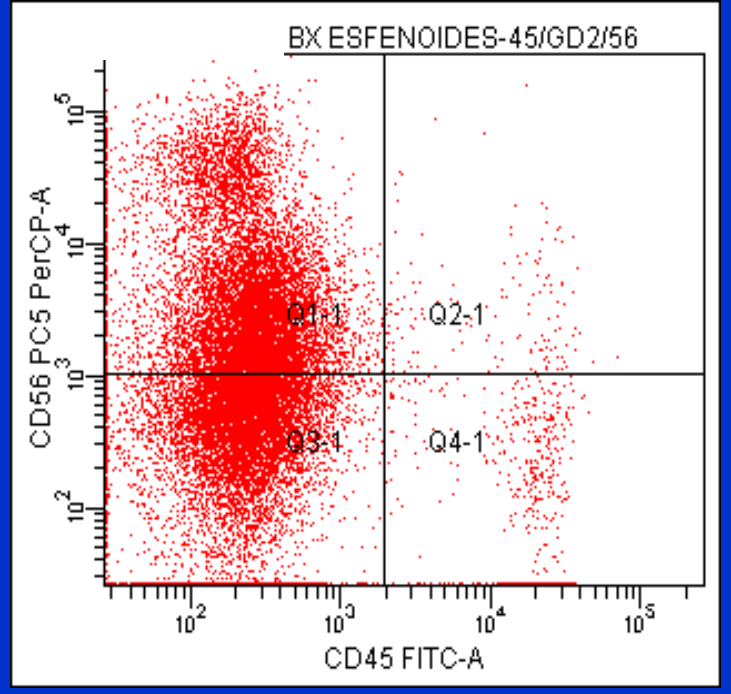


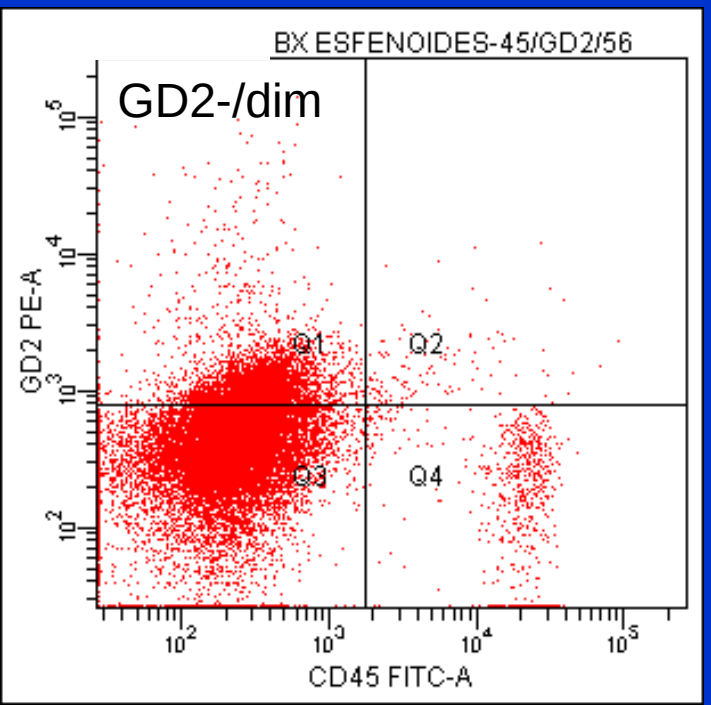


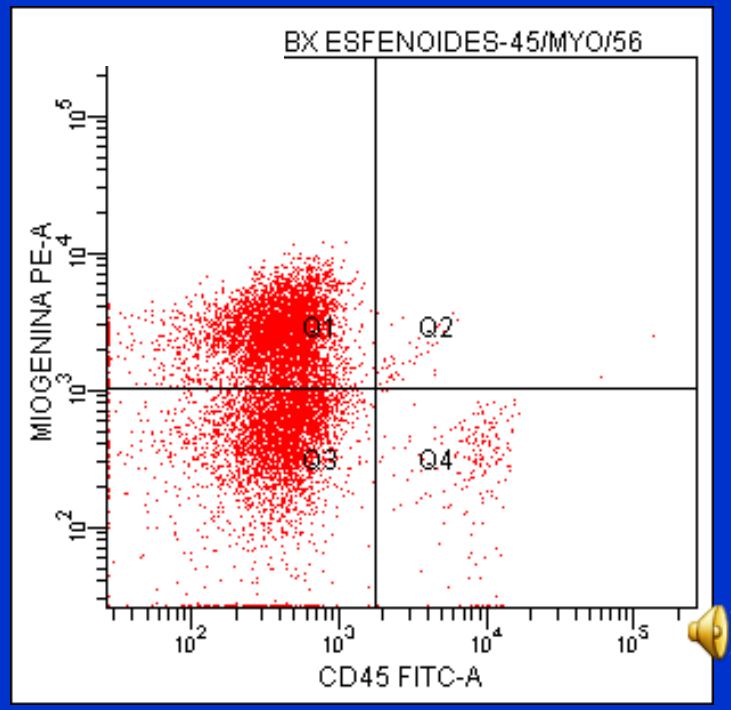
CD56+ (subset bright)
Myo +
CD90 subset +
CD45-

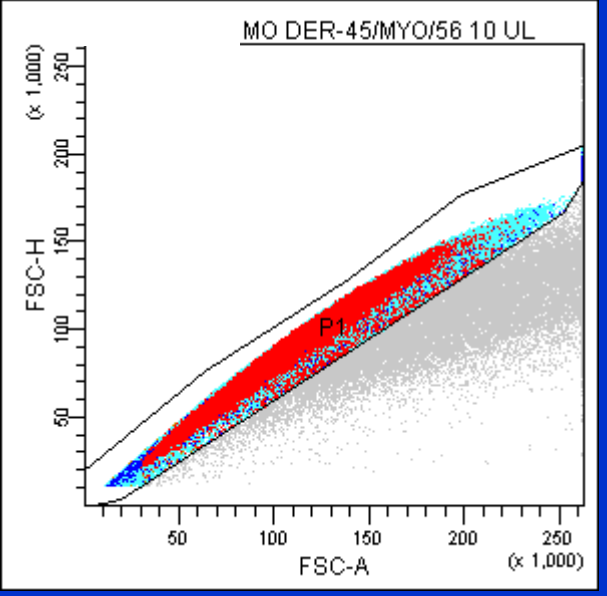

BX ESFENOIDES-45/MYO/56
SSC-A
(x 1,000)
FSC-A
(x 1,000)
P2

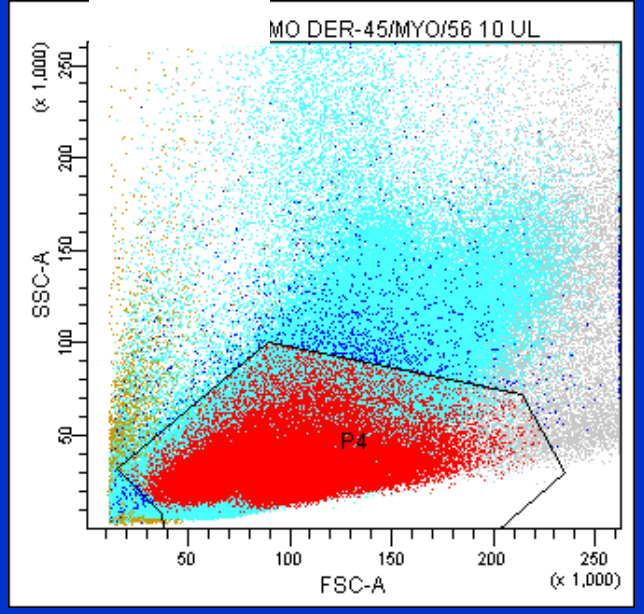
RMS

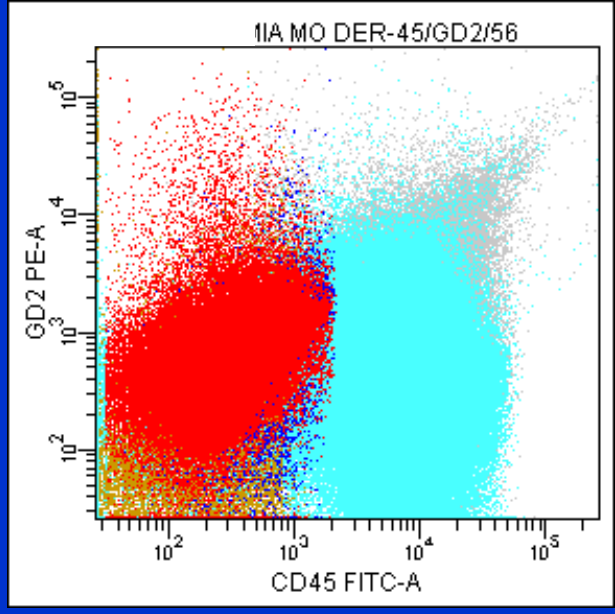

BX ESFENOIDES-45/GD2/56
CD56 PC5 PerCP-A
CD45 FITC-A
Q1-1
Q2-1
Q3-1
Q4-1


BX ESFENOIDES-45/GD2/56
GD2-/dim
GD2 PE-A
CD45 FITC-A
Q1
Q2
Q3
Q4

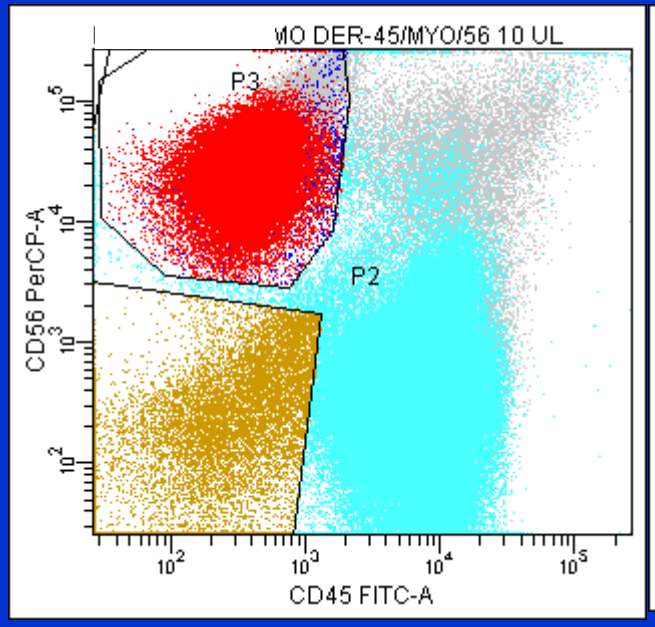

BX ESFENOIDES-45/MYO/56
MIOGENINA PE-A
CD45 FITC-A
Q1
Q2
Q3
Q4

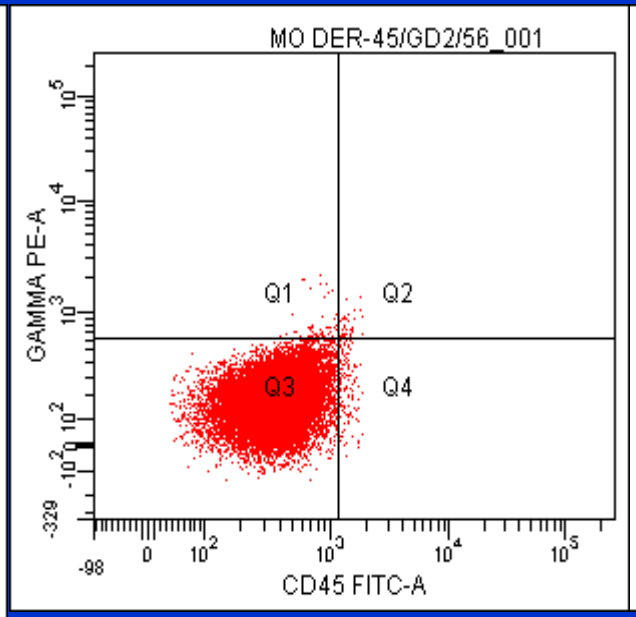

MO DER-45/MYO/56 10 UL
FSC-H
(x 1,000)
FSC-A
(x 1,000)
P1

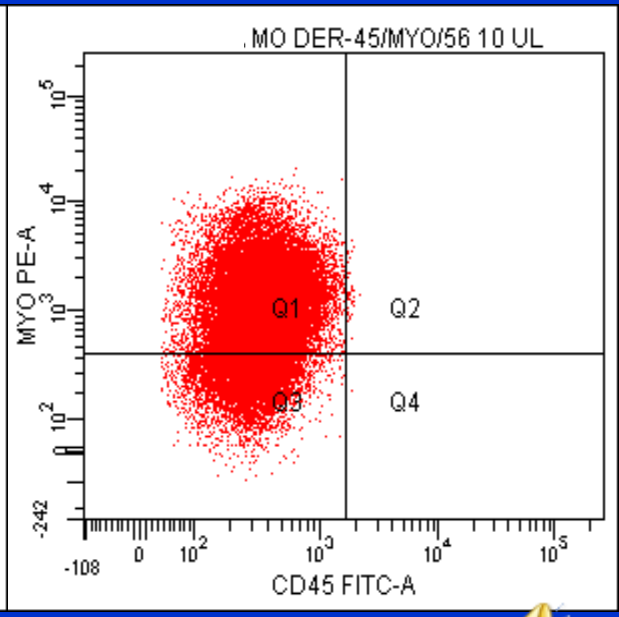

MO DER-45/MYO/56 10 UL
SSC-A
(x 1,000)
FSC-A
(x 1,000)
P4


MA MO DER-45/GD2/56
GD2 PE-A
CD45 FITC-A

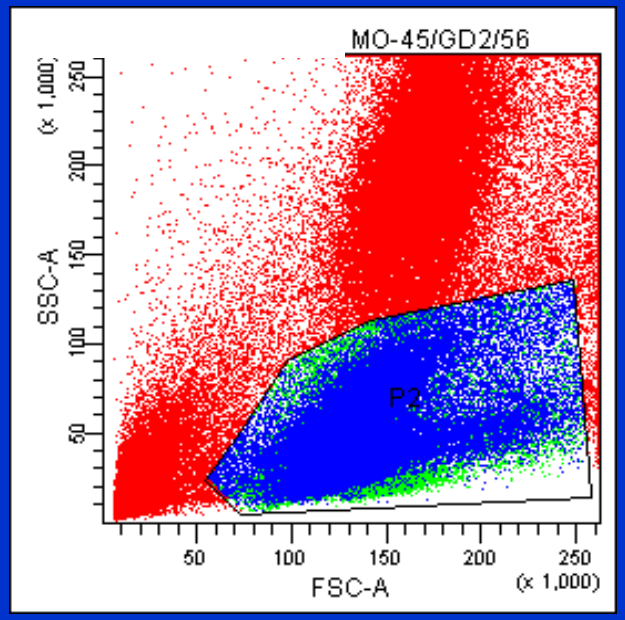
RMS

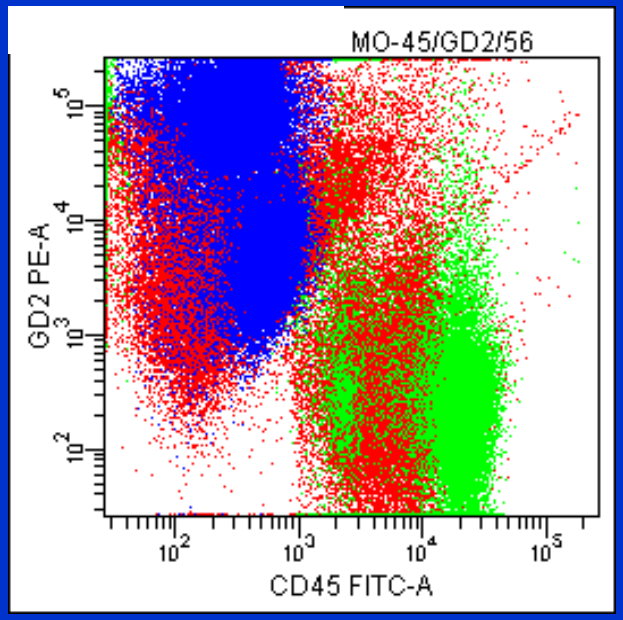

MO DER-45/MYO/56 10 UL
CD56 PerCP-A
CD45 FITC-A
P3
P2

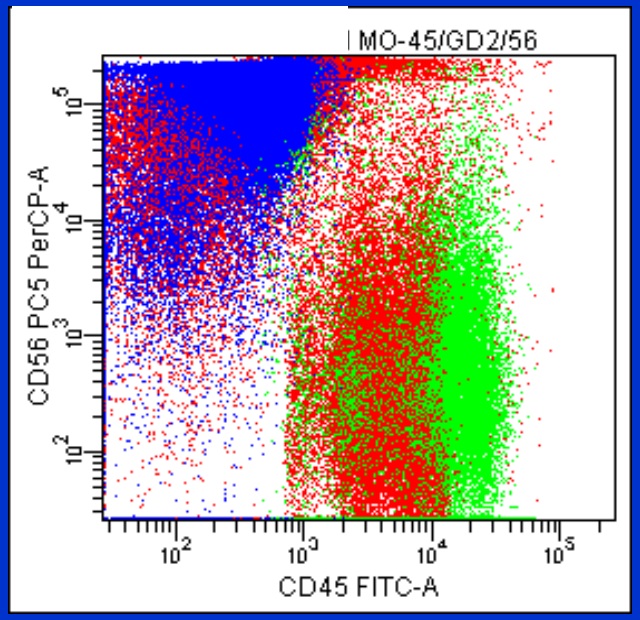

MO DER-45/GD2/56_001
GAMMA PE-A
CD45 FITC-A
Q1
Q2
Q3
Q4

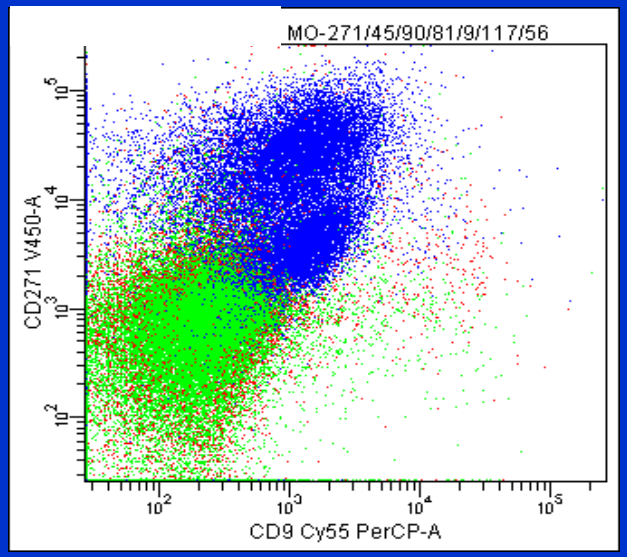

MO DER-45/MYO/56 10 UL
MYO PE-A
CD45 FITC-A
Q1
Q2
Q3
Q4

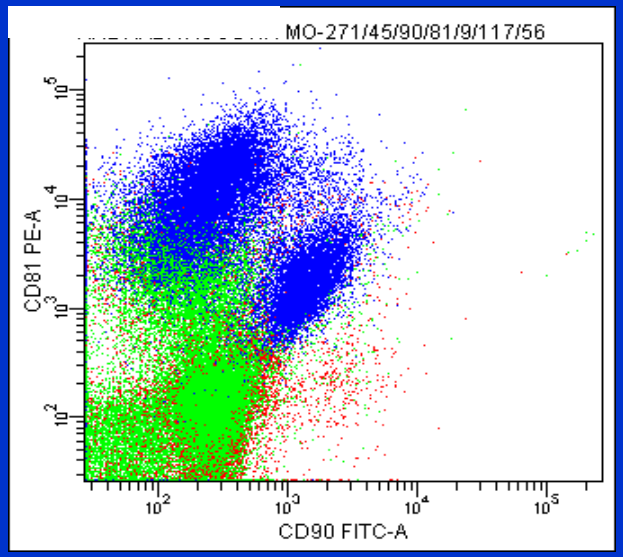
Meduloblastoma: infiltración en m.o.

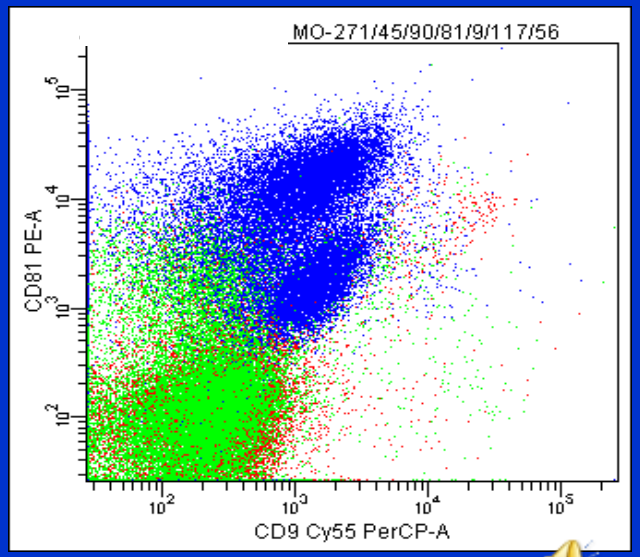








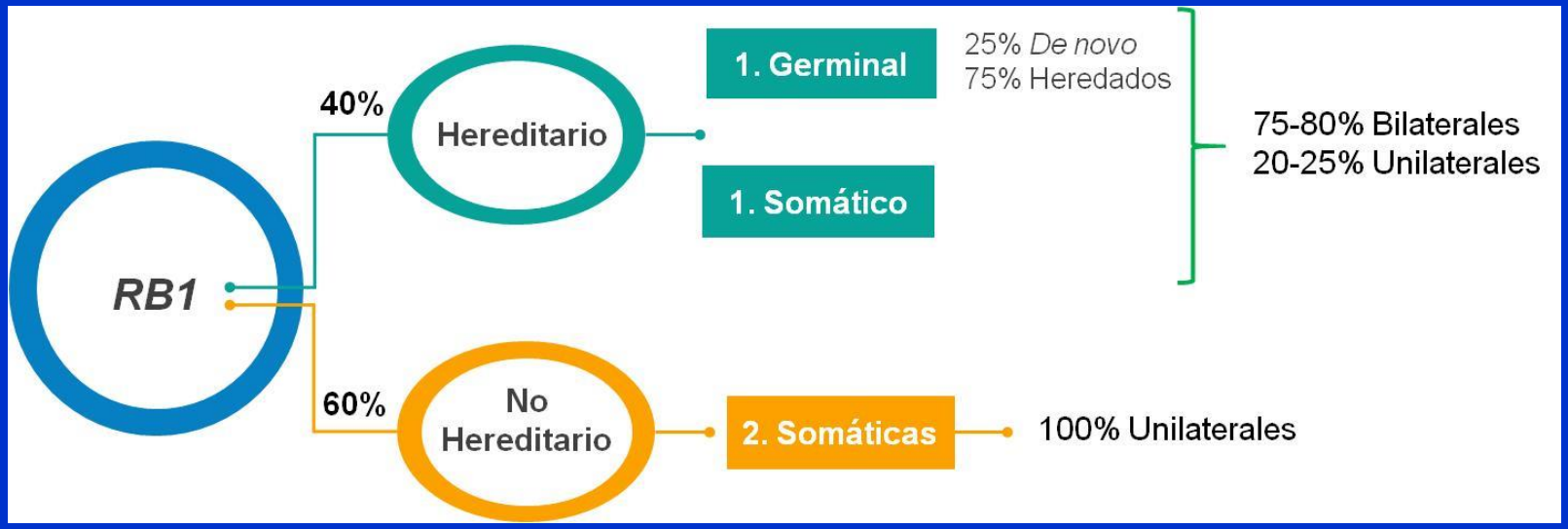




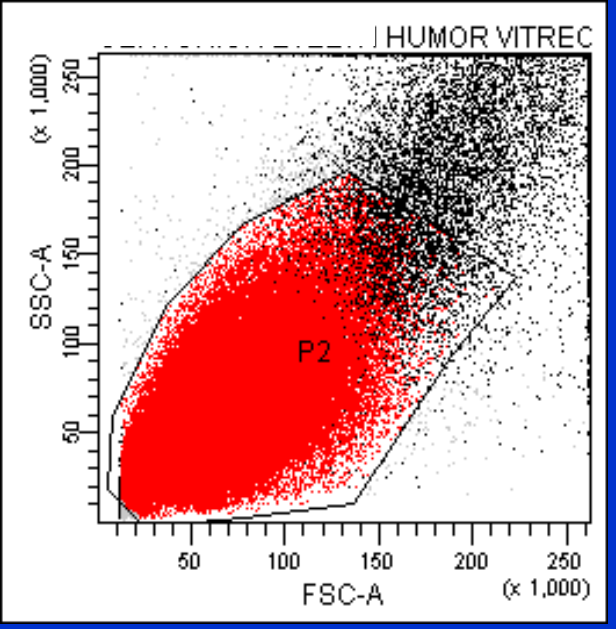
LCR (+)

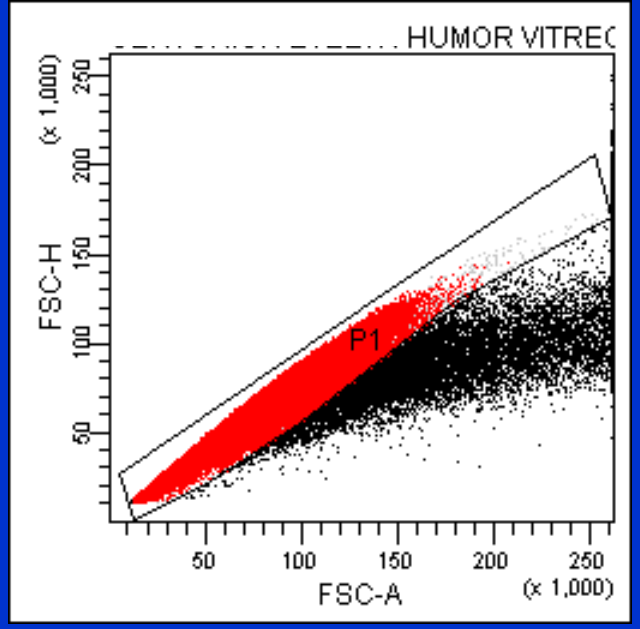
Retinoblastoma

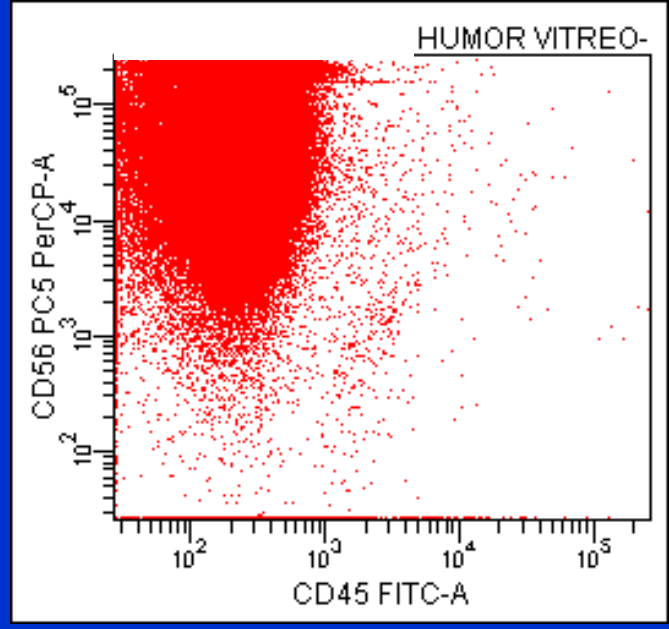
- ✓ El retinoblastoma es la neoplasia ocular más frecuente en pediatría.
- ✓ Se produce por inactivación del gen supresor de tumores RB1.
- ✓ La diseminación extraocular es la principal causa de muerte.
- ✓ EMD: GD2 sintetasa, *CRX*.



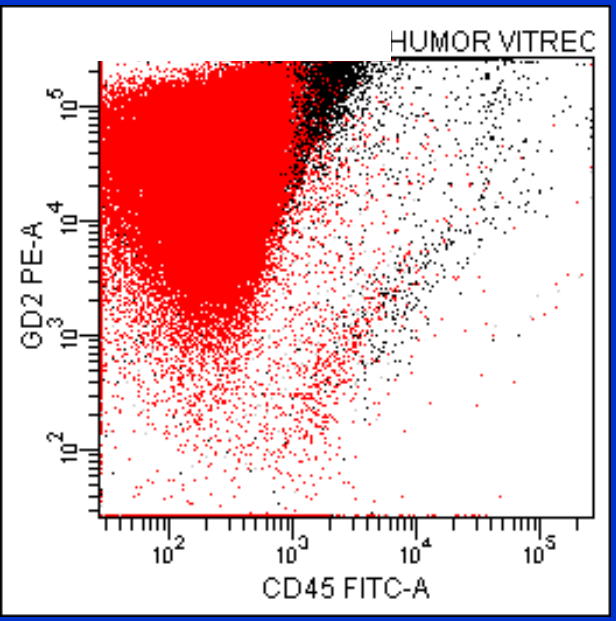
✓ **Identificación de mutaciones germinales:** consejo genético, riesgo aumentado a desarrollar tumores secundarios.

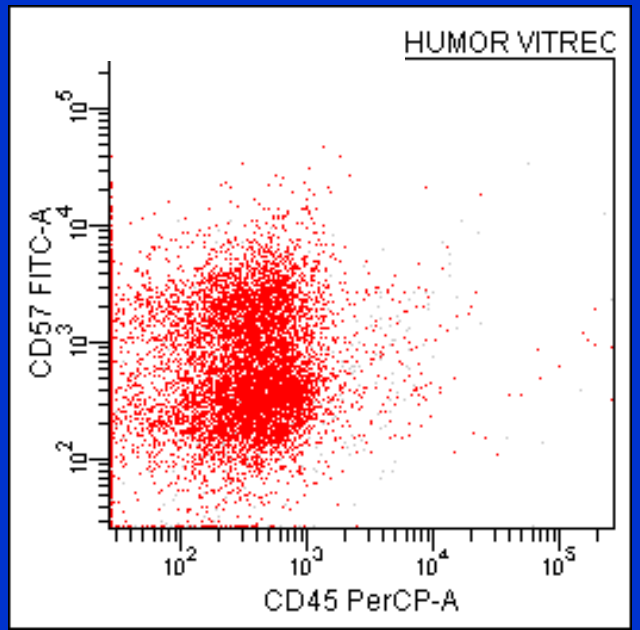


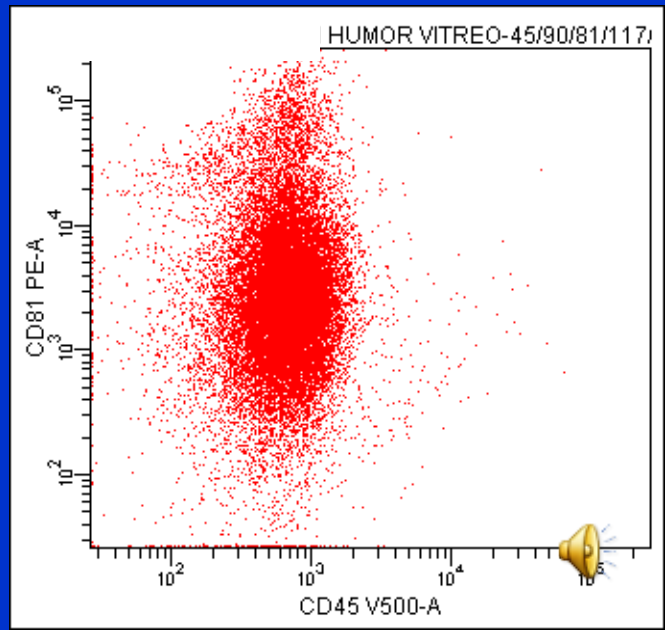




Retinoblastoma Dx: PAAF Humor vítreo







J Pediatr Hematol Oncol • Volume 28, Number 6, June 2006

ORIGINAL ARTICLE

An Aggressive Bone Marrow Evaluation Including Immunocytology With GD2 for Advanced Retinoblastoma

Guillermo L. Chantada, MD, Jorge Rossi, PhD,† Fernando Casco, MD,‡ Adriana Fandiño, MD,§ Marcelo Scopinaro, MD,* María T. G. de Dávila, MD,‡ and David H. Abramson, MD‖*

European Journal of Cancer (2013) xxx, xxx–xxx

ELSEVIER

Available at www.sciencedirect.com

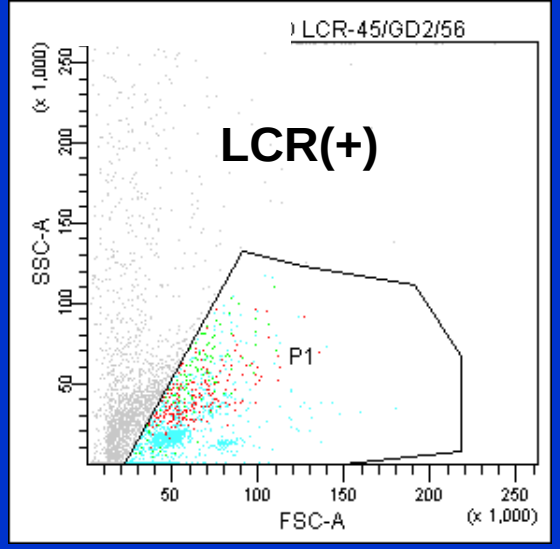
SciVerse ScienceDirect

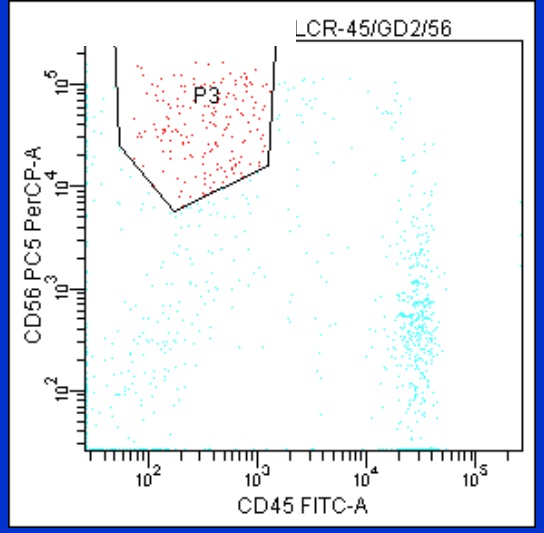
journal homepage: www.ejcancer.com

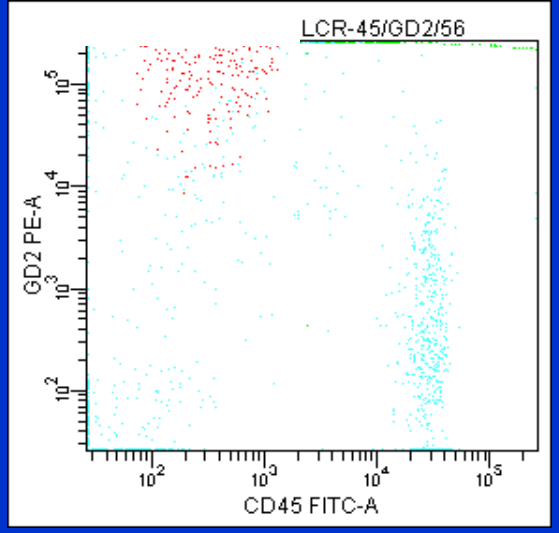
EJC

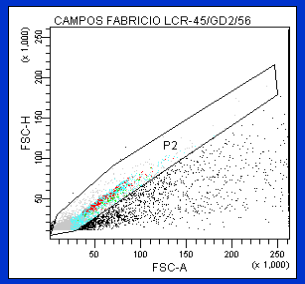
Detection of minimally disseminated disease in the cerebrospinal fluid of children with high-risk retinoblastoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for GD2 synthase mRNA

Viviana E. Laurent [a], Claudia Sampor [a], Verónica Solernou [b], Jorge Rossi [c], Mariano Gabri [d], Silvia Eandi-Eberle [a], Maria T.G. de Davila [b], Daniel F. Alonso [d], Guillermo L. Chantada [a,*]

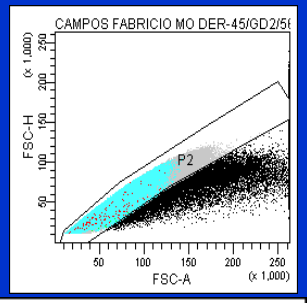


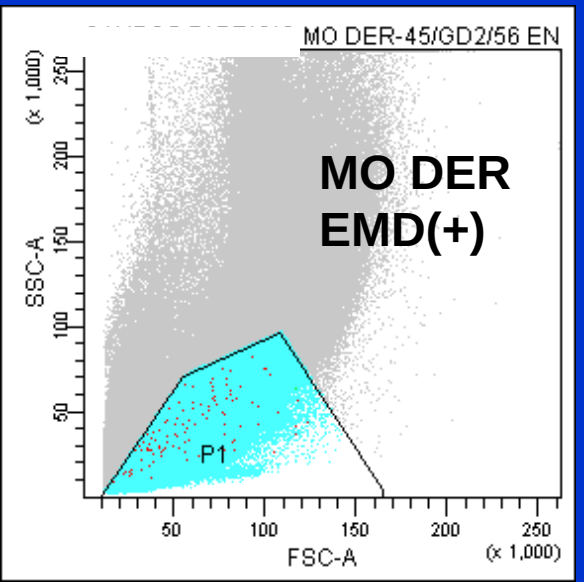


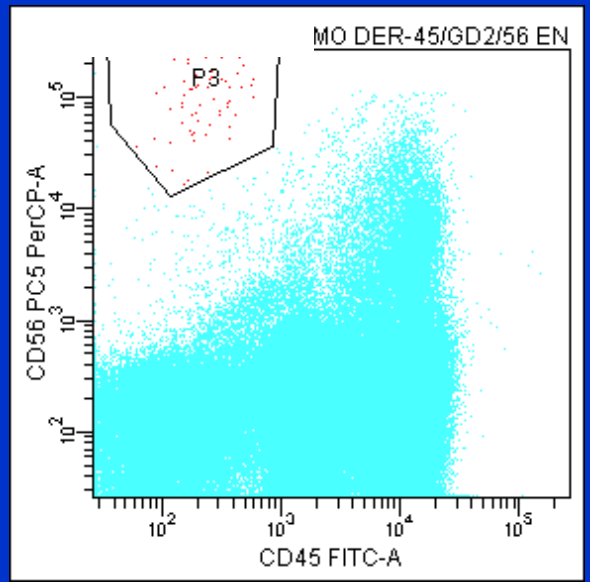


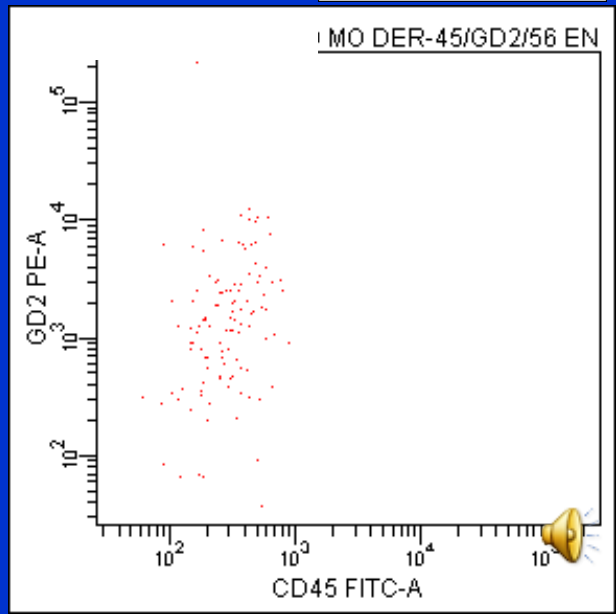


Retinoblastoma
LCR y MO









Received: 13 January 2019 | Revised: 17 April 2019 | Accepted: 22 April 2019
DOI: 10.1002/pbc.27799

Pediatric Blood & Cancer | aspho | WILEY

RESEARCH ARTICLE

Interference of bone marrow CD56$^+$ mesenchymal stromal cells in minimal residual disease investigation of neuroblastoma and other CD45$^-$/CD56$^+$ pediatric malignancies using flow cytometry

Ioannis Theodorakos[1] | Georgios Paterakis[1] | Vassilios Papadakis[2] | Ales Vicha[3] | Georgios Topakas[1] | Pavla Jencova[3] | Eirini Karchilaki[1] | Anna Taparkou[4] | Nikolaos J. Tsagarakis[1] | Sophia Polychronopoulou[2]

Pediatr Blood Cancer. 2019;e27799.

Results: The frequency of RCP in B-ALL BM samples was $< 1/1 \times 10^4$ cells (bulky lysis), and their immunophenotypic profile was indicative of CD56$^+$ mesenchymal stromal cells (MSCs) (CD45$^-$, CD90$^+$, CD146$^+$, CD73$^+$). Also, RCP expressed CD81 and CD200, simulating NBL cells. The most useful discriminative markers for CD56$^+$ MSCs were CD13 and CD73. An appropriate protocol consisting of two tubes with seven color combinations was further proposed: SYTO-16, GD2 (first tube) or CD73 (second tube)-PE, CD24-ECD, CD13-PC5.5, CD45-PC7, CD81-APC, and CD56-APC700.

CD13 & CD73 (+) en MSC
GD2 más tenue en MSC

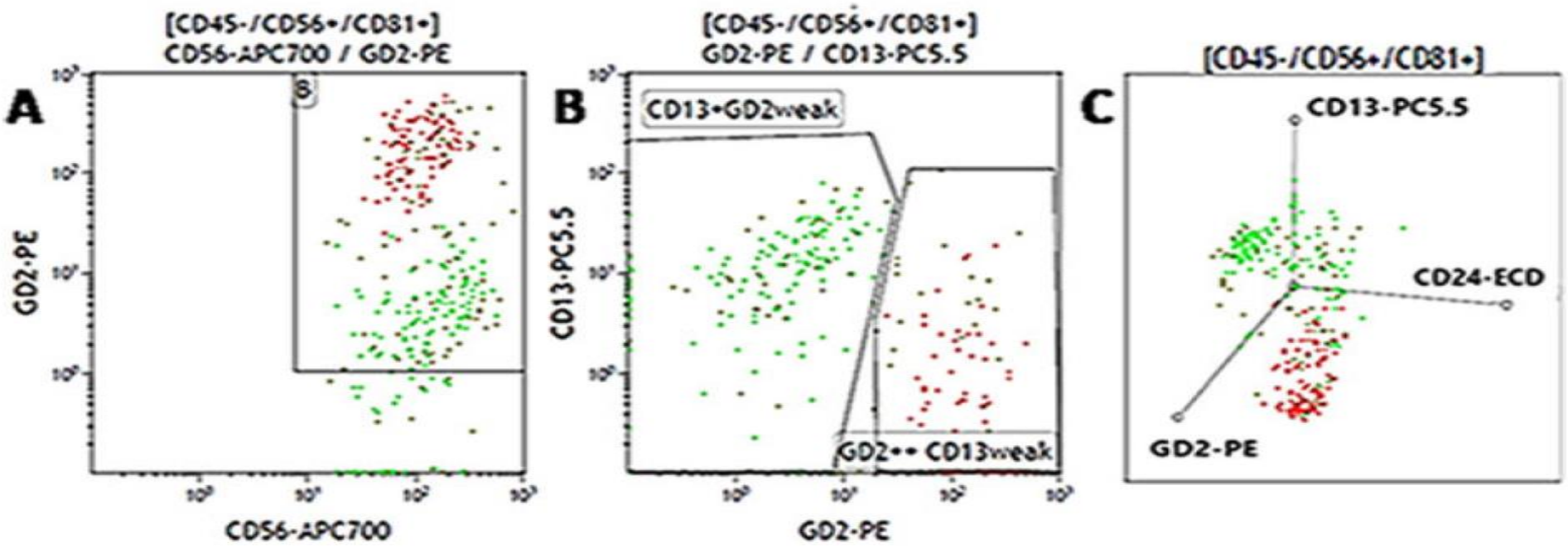


FIGURE 3 (A) MSCs express GD2 in a lower intensity, compared with NBL cells. (B) The combined use of CD13 and GD2 appears to discriminate them effectively. (C) Three dimensional discrimination plot using all three parameters (GD2, CD13, and CD24)

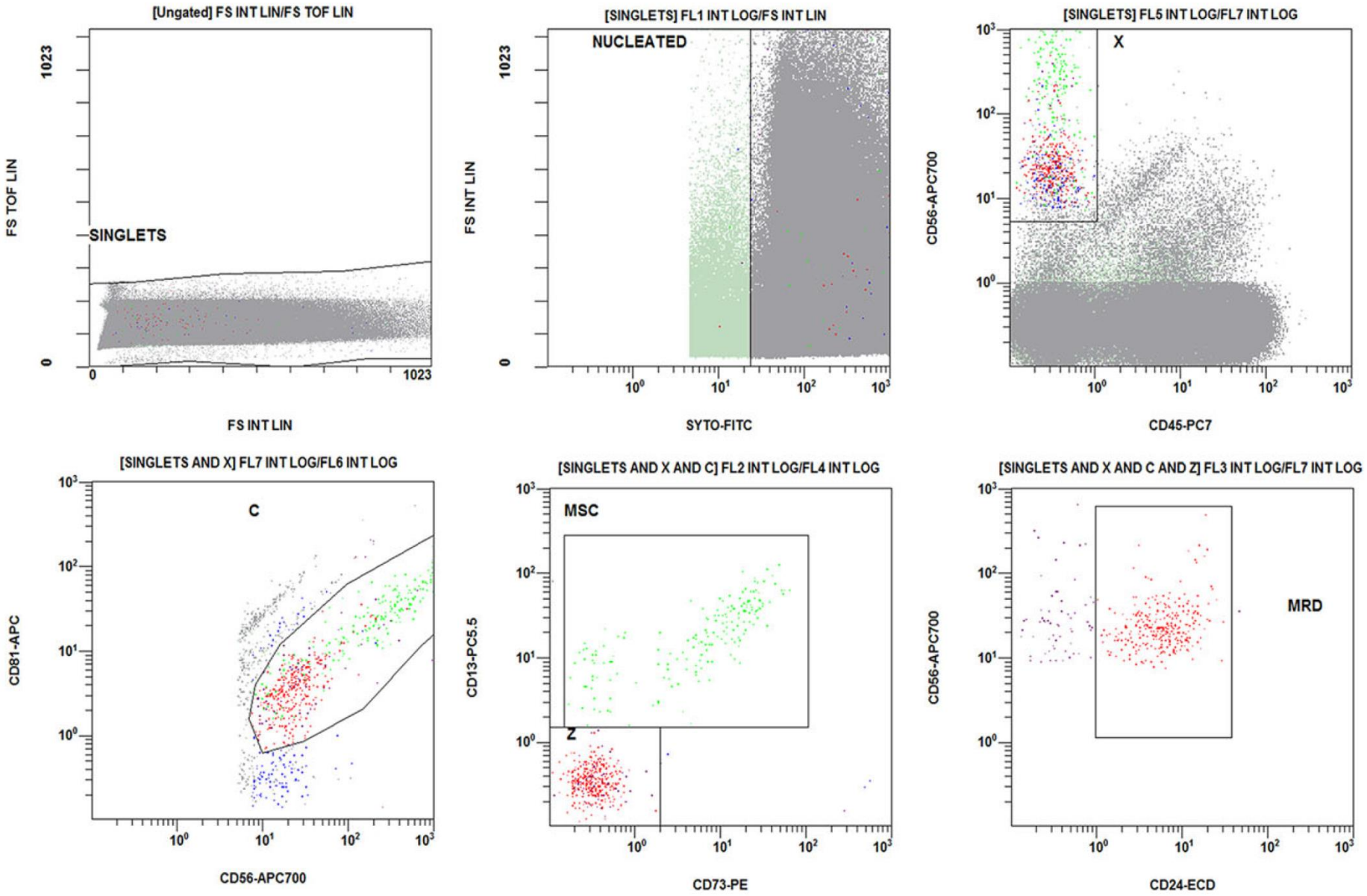
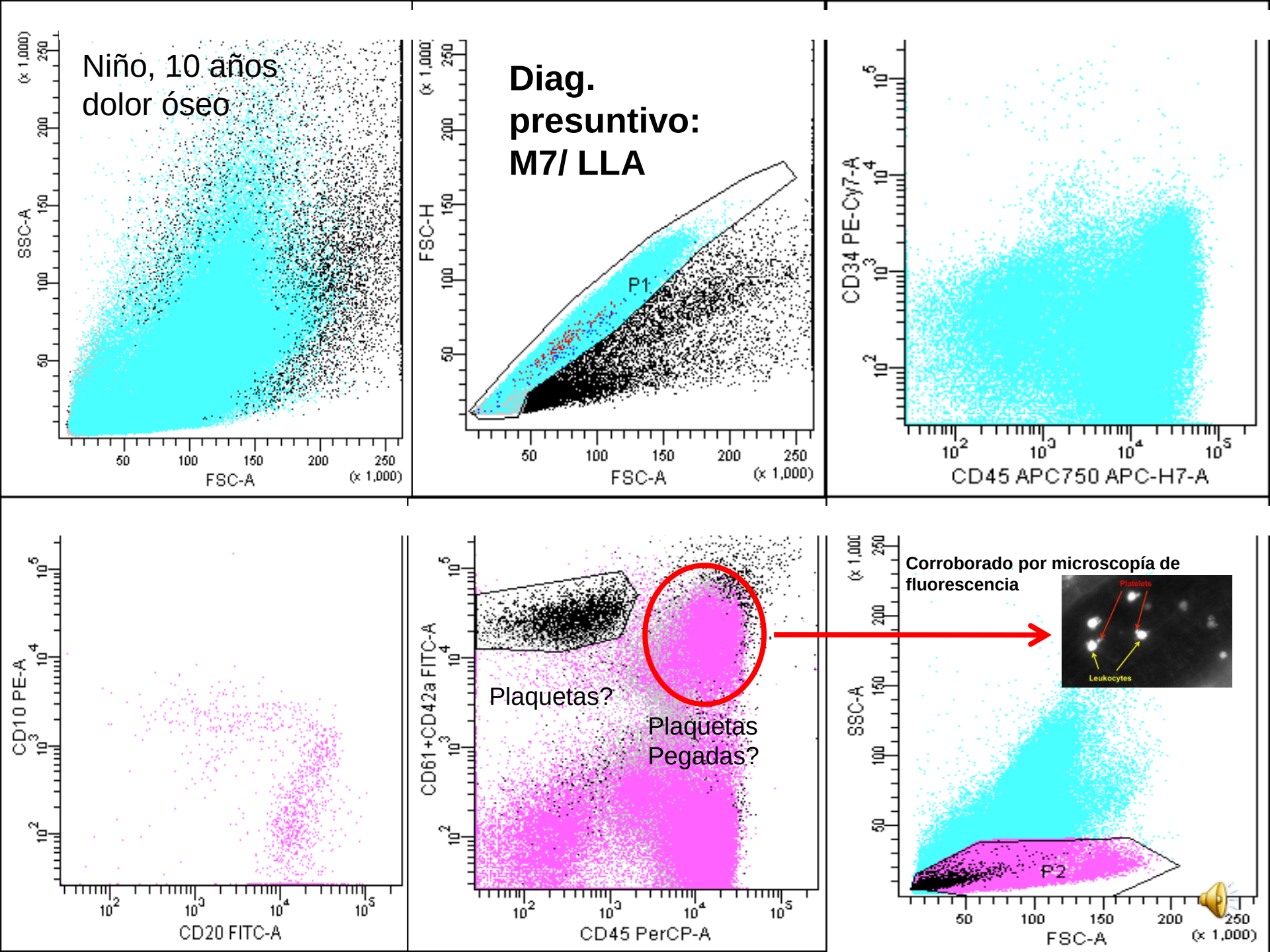
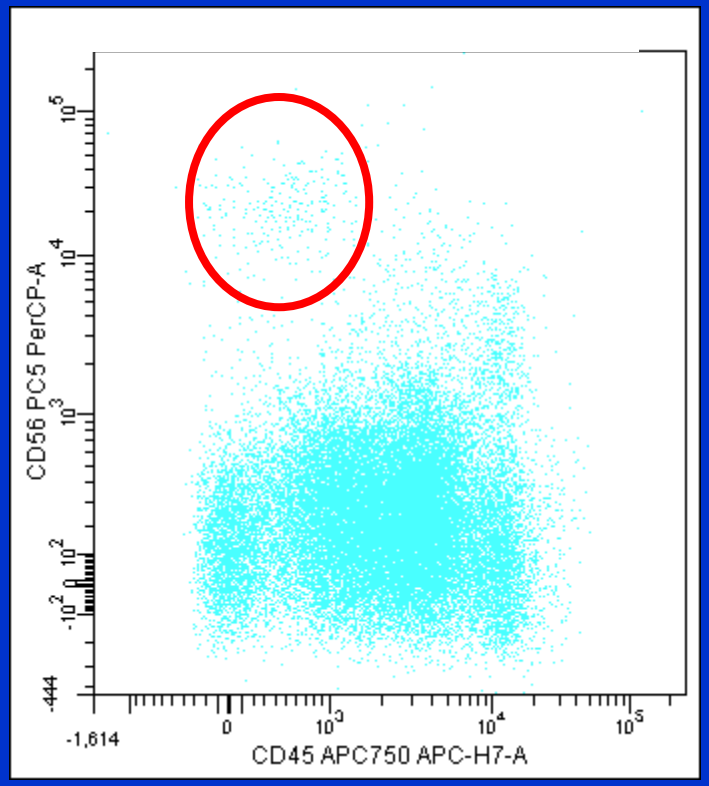
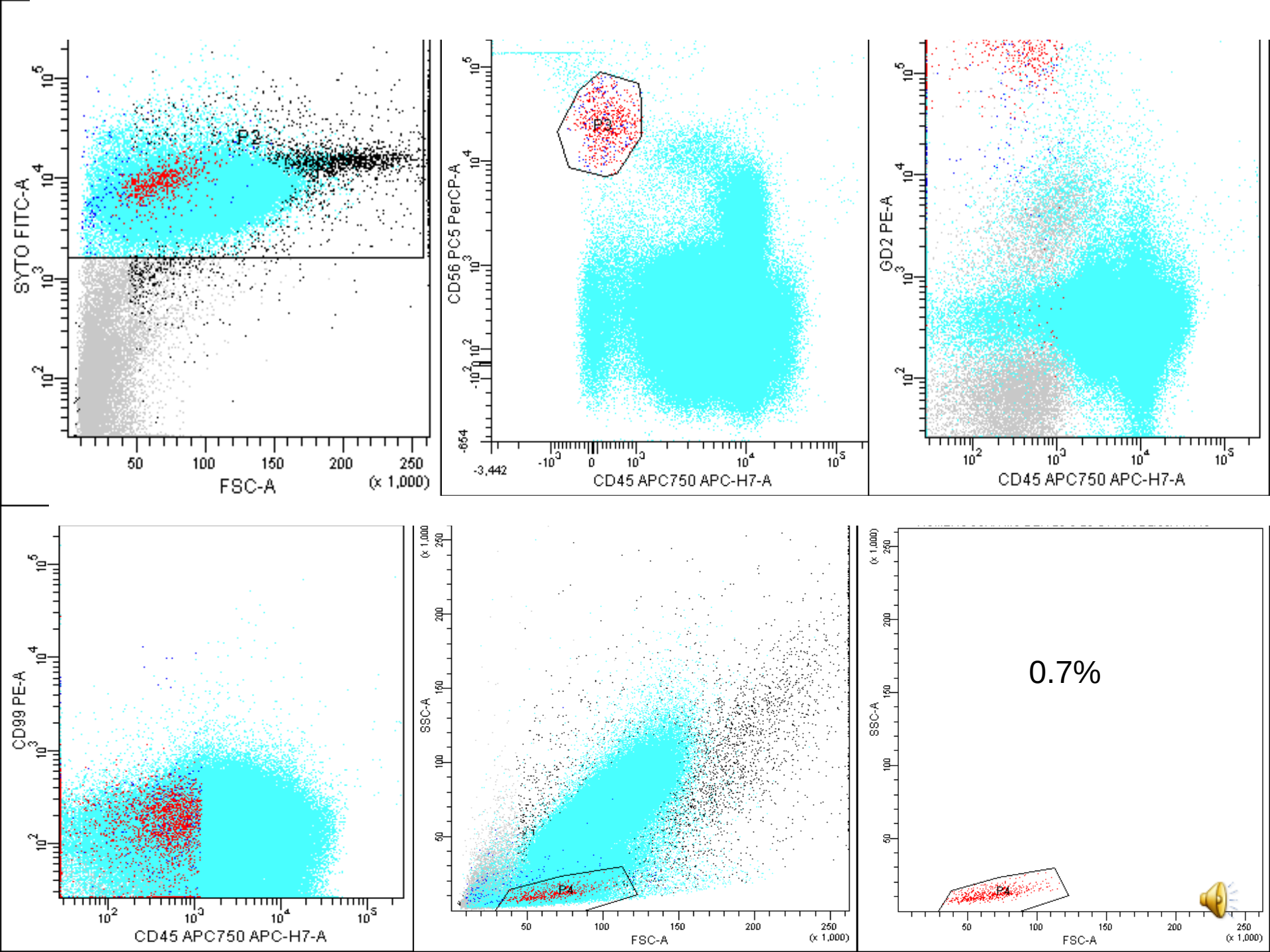


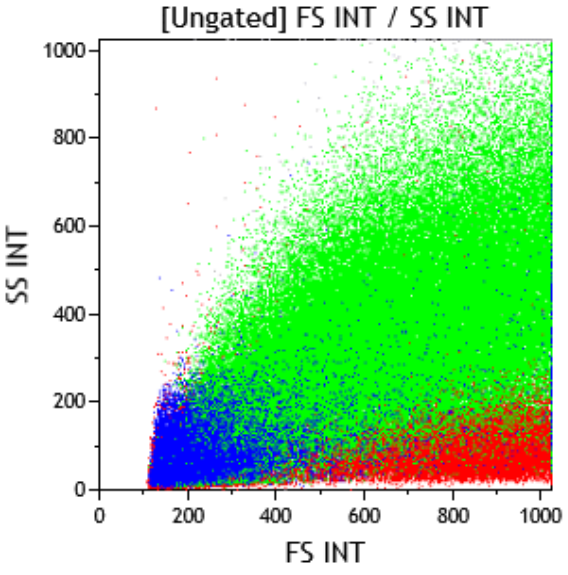
FIGURE 2 FC strategy for discrimination of NBL cells in BM aspirate: The CD45-/CD56$^+$ events, among total SYTO-16-positive (nucleated) singlets, were further evaluated for CD81 expression. CD81$^+$/CD56$^+$ events were then examined for CD13 and CD73 expression. Double-negative (CD81$^+$/CD13$^-$/CD73$^-$) events, represented the NBL-MRD suspicious population, which was further identified as CD24$^+$ (or GD2$^+$ in the alternate protocol, where GD2 replaced CD73)

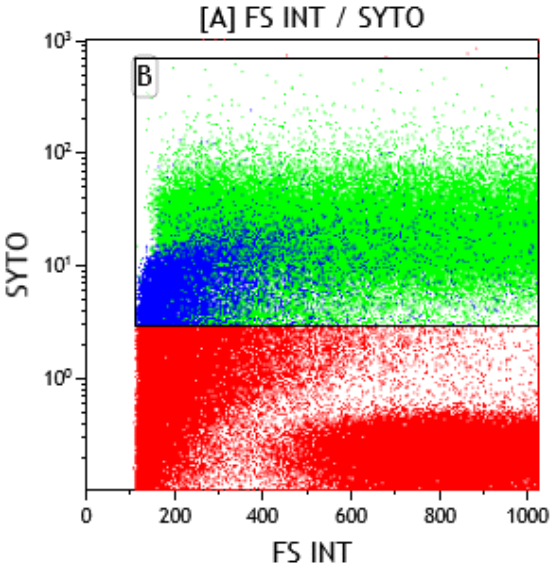

Niño, 10 años
dolor óseo
SSC-A
FSC-A
(x 1,000)
Diag.
presuntivo:
M7/ LLA
FSC-H
P1
CD34 PE-Cy7-A
CD45 APC750 APC-H7-A
CD10 PE-A
CD20 FITC-A
CD61+CD42a FITC-A
CD45 PerCP-A
Plaquetas?
Plaquetas
Pegadas?
Corroborado por microscopía de
fluorescencia
Platelets
Leukocytes
P2

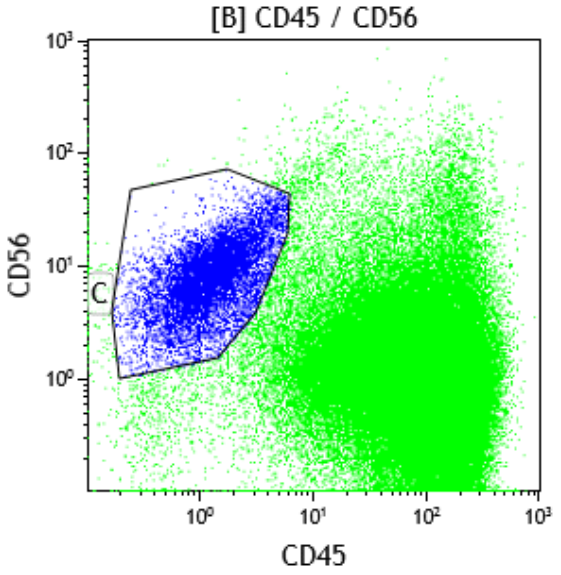

CD56 PC5 PerCP-A
10^5
10^4
10^3
10^2
-10^2
-444
-1,614
0
10^3
10^4
10^5
CD45 APC750 APC-H7-A

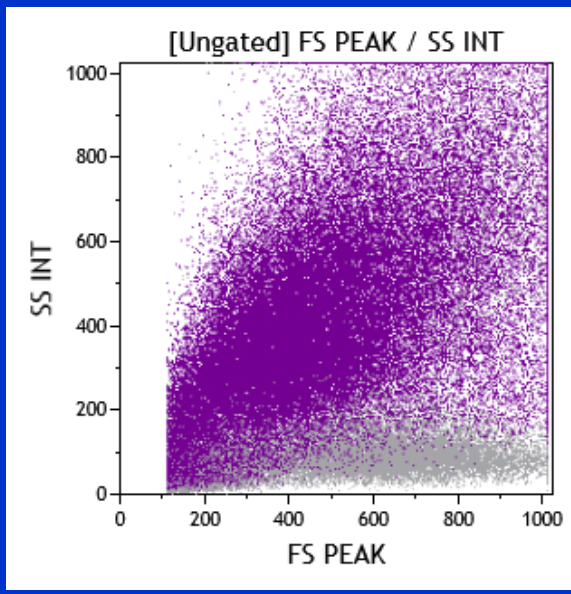

SYTO FITC-A
FSC-A
(x 1,000)
P2
CD56 PC5 PerCP-A
CD45 APC750 APC-H7-A
P3
GD2 PE-A
CD45 APC750 APC-H7-A
CD99 PE-A
CD45 APC750 APC-H7-A
SSC-A
FSC-A
P4
0.7%

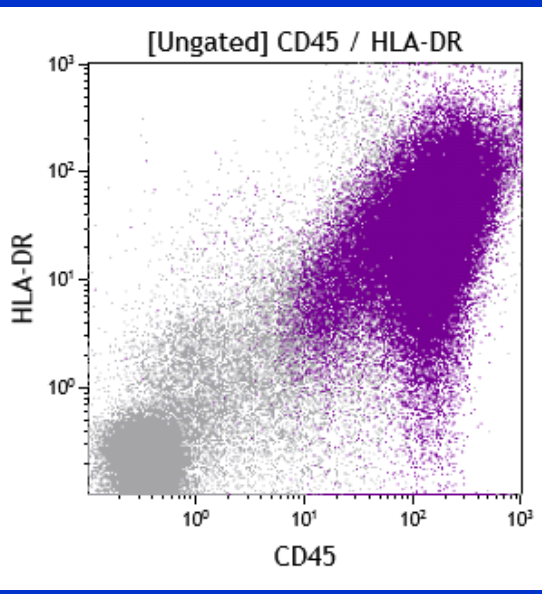
Bx tumor calota: Dx presuntivo: NBT? Histiocitosis?

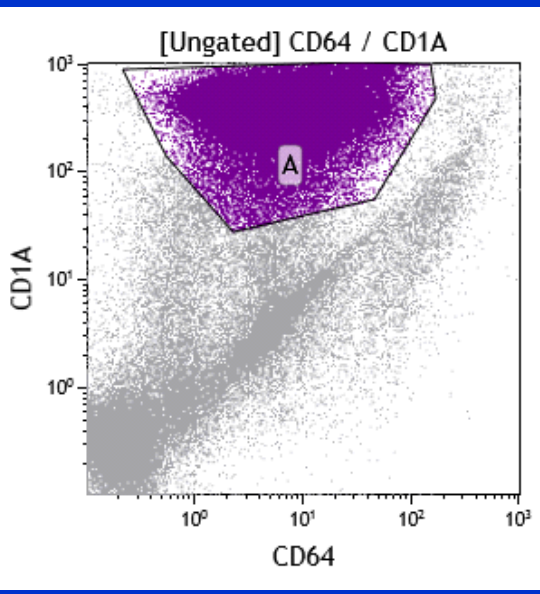








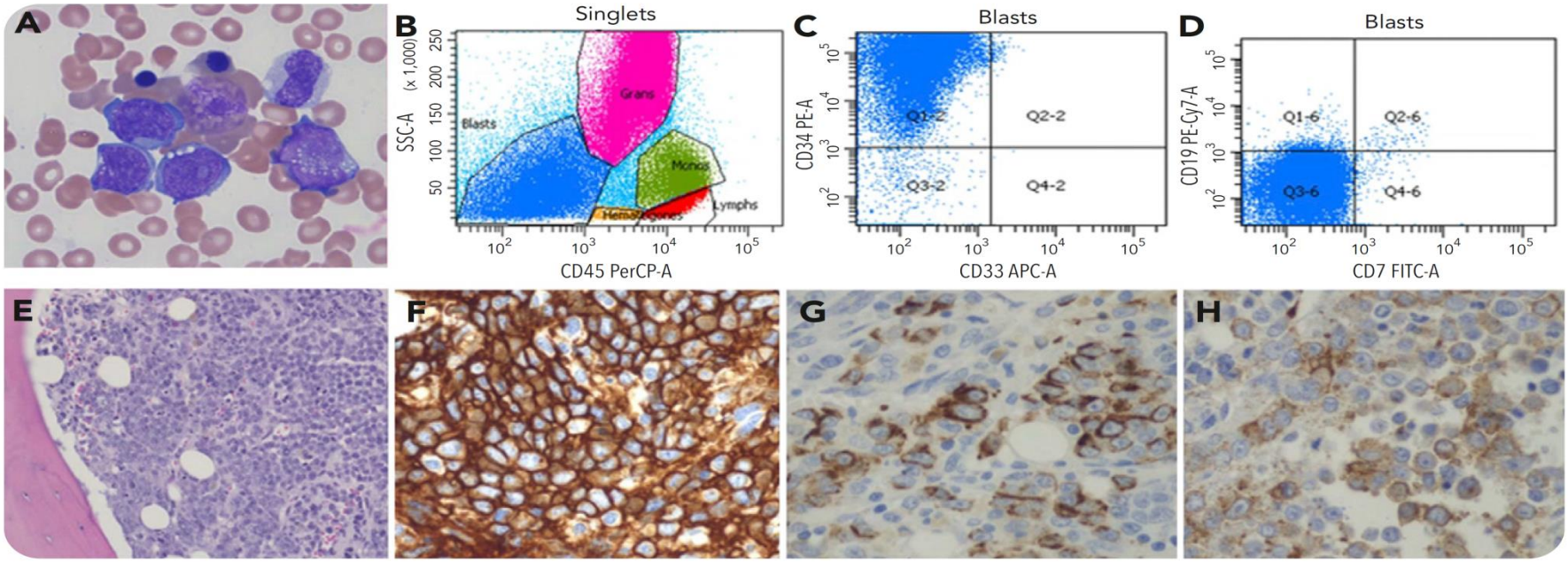




NUT midline carcinoma with leukemic presentation mimicking CD34-positive acute leukemia

Weijie Li and Katherine Chastain, Children's Mercy Hospital

blood® 26 JULY 2018 | VOLUME 132, NUMBER 4



A 17-year-old boy presented with cough, chest pain for 3 weeks, and weight loss for several months. He was treated with multiple rounds of antibiotics with no improvement. A right lower lobe lung lesion with extension into the mediastinum and innumerable bone metastases were found by computed tomography and positron emission tomography scan. Bone marrow (BM) aspirate smear showed frequent medium- to large-sized mononuclear cells with blast morphology (panel A; Wright-Giemsa stain, original magnification ×1000). Flow cytometry of BM aspirate showed a CD45-negative abnormal cell population (in blue) strongly positive for CD34 and negative for myeloid or lymphoid markers (panels B-D). BM biopsy sections showed diffuse infiltrate by abnormal mononuclear cells (panel E; hematoxylin and eosin stain, original magnification ×200). The abnormal cells were strongly positive for CD34 (panel F; original magnification ×400) and focally positive for cytokeratin CAM5.2 and epithelial membrane antigen (panels G and H; original magnification ×400). Fluorescence in situ hybridization analysis showed *NUTM1* (15q14) rearrangement. NUT midline carcinoma (NMC) was diagnosed. The patient had a brief response to the Scandinavian Sarcoma Group (SSG IX) protocol and died approximately 5 months after initial presentation.

NMC is a rare, very aggressive, poorly differentiated tumor that commonly affects mediastinum, head/neck, or other organs of the midline region. It can express CD34. Without cytogenetic study or immunostaining for NUT protein, the diagnosis is often difficult. When it diffusely infiltrates BM, it may mimic acute undifferentiated leukemia.

Conclusiones

-Importancia del uso combinado de todas las herramientas diagnósticas.

-Rol importante de CFM en TNH: diagnóstico, detección de EMD, estadificación, monitoreo de la respuesta al tratamiento (EMR) y evaluación de CPH para autotrasplante.

-Ventaja en la rapidez de obtención de resultados (especialmente en urgencias clínicas) y alta sensibilidad.

-Hacen falta protocolos estandarizados de trabajo.

SAHOP
Sociedad Argentina de Hemato-Oncología Pediátrica

HOSPITAL DE PEDIATRIA
S.A.M.I.C.
"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

Muchas Gracias.....

Inmunología Celular

Jorge Rossi
Andrea Bernasconi
Elisa Sajaroff
Georgina Roffe
Raquel Mitchell
Marianela Sanz

Residentes y Becarios

Biología Molecular

Patricia Rubio
Jorge Digiorge
Adriana Medina
Eugenia Ducatelli
Yamila Pagliardi
Cristina Alonso

Residentes y Becarios

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS ICCC: IX

Método Diagnóstico - Confirmación Microscópica

Representan aproximadamente el 6% de los tumores en Argentina Mayor incidencia menores de 10 años. El tumor más frecuente es el Rabdomiosarcoma y afecta a todas las partes blandas del cuerpo.

Forma de presentación: historia de tumoración y/o de dolor.

Si el tumor es pelviano o torácico los síntomas estarán en relación a los órganos desplazados, dificultad en la micción, constipación, protusión tumoral en vulva, protusión de globo ocular.

Cómo se hace el diagnóstico? La biopsia debe ser realizada por un cirujano experto y el material debe ser estudiado por un patólogo con experiencia en oncología infantil.

Tratamiento y pronóstico: quimioterapia, radioterapia y cirugía.

Entre el 40% y 80% de los niños se curan y esto depende de las características del niño, estadificación, tratamiento y de la

1.0
0.9

TUMORES DE TEJIDO BLANDO

RABDOMIOSARCOMA, NOS
RABDOMIOSARCOMA PLEOMORFICO
RABDOMIOSARCOMA TIPO MIXTO
RABDOMIOSARCOMA EMBRIONAL/ SARCOMA BOTRYOIDE
RABDOMIOSARCOMA ALVEOLAR
TUMOR RABDOIDE (SARCOMA)

NO RABDOMIOSARCOMAS

FIBROSARCOMA
FIBROMIOSARCOMA
FIBROSARCOMA INFANTIL
FIBROSARCOMA CONGENITO
FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO
FIBROXANTHOMA MALIGNO
TUMOR MIOFIBROBLASTICO
NEUROFIBROSARCOMA
HEMANGIOPERICITOMA
LIPOSARCOMA, NOS
LEIOMIOSARCOMA, NOS
T. DESMOPLASICO DE CELULAS PEQUEÑAS
ANGIOMIOSARCOMA
SARCOMA SINOVIAL
HEMANGIOSARCOMA / ANGIOMIOSARCOMA
T. NEUROECTODERMICO PERIFERICO EWING (PNET)
SARCOMA, NOS
SARCOMA CELULAS SPINDLE
SARCOMA EPITELIOIDE
SARCOMA INDIFERENCIADO
TUMOR DE ASKIN

INC Instituto Nacional del Cáncer

TUMORES OSEOS ICCC: VIII

Método Diagnóstico - Confirmación Microscópica

5,0%

Representan aproximadamente el 5% de los tumores en Argentina.
La mayor incidencia se observa en los mayores de 10 años.
Los tumores más frecuentes son el Osteosarcoma y Sarcoma de Ewing óseo.
Forma de presentación: dolor y/o tumoración y/o componente inflamatorio comprometiendo partes blandas.
Examen físico: Aumento de tamaño del hueso comprometido que puede ser acompañado por signos inflamatorios lo que dificulta y retrasa el diagnóstico. Los signos y síntomas pueden ser intermitentes. Pueden llegar al diagnóstico con metástasis pulmonares.
Diagnósticos diferenciales: osteomelitis, granuloma eosinófilo, tumores óseos benignos, etc.
Cómo se hace el diagnostico? La biopsia debe ser realizada por un ciru experto y el material estudiado por un patólogo con experiencia en oncología infantil.
Tratamiento y pronóstico: quimioterapia y cirugía, donde está indicada la cirugía de amputación o conservación del miembro afectado. La radioterapia se agrega en el Sarcoma de Ewing.
Entre el 50% y 80% de los niños se curan.

TUMORES OSEOS
SARCOMA DE EWING
OSTEOSARCOMA
CONDROSARCOMA
ODONTOSARCOMA AMELOBLASTICO

LOCALIZACION T. OSEOS	
ARTICULACIONES Y CARTILAGOS DE LOS MIEMBROS	**HUESOS LARGOS DE MIEMBROS SUPERIORES: (HUMERO)**, ESCAPULA Y ARTICULACIONES **HUESOS CORTOS DE MIEMBROS SUPERIORES: (CUBITO Y RADIO)** Y ARTICULACIONES **HUESOS LARGOS DE MIEMBROS INFERIORES (FEMUR)** Y ARTICULACIONES **HUESOS CORTOS DE MIEMBROS INFERIORES (TIBIA, PERONE)** Y ARTICULACIONES
HUESOS, ARTICULACIONES Y CARTILAGOS DE OTROS SITIOS INESPECIFICOS	LESIONES DE HUESOS, ARTICULACIONES Y CARTILAGOS DE **MIEMBROS** HUESOS DE MIEMBROS Y ARTICULACIONES, **SIN ESPECIFICAR** **HUESOS DEL CRANEO, CARA** Y ARTICULACIONES **(EXCLUIDA MANDIBULA)** **MANDIBULA COLUMNA VERTEBRAL (EXCLUIDO SACRO Y COXIS)** MUÑECA, ESTERNON, CLAVICULA, COSTILLAS Y ARTICULACIONES **HUESOS DE LA PELVIS**, CADERA, ILIACO, SACRO, COXIS Y ARTICULACIONES **HUESOS, CARTILAGOS, ARTICULACIONES, ESQUELETO, SIN ESPECIFICAR**

INC Instituto Nacional del Cáncer

TUMORES RENALES ICCC: VI

Método Diagnóstico - Confirmación Microscópica

Tumores renales:

Representan aproximadamente el 5% de los tumores en Argentina. El Tumor de Wilms constituye el 90%. La mayor incidencia se observa en los menores de 4 años.

Forma de presentación: Los padres pueden palpar masa abdominal, el niño puede cursar con dolor y a veces hematuria. Frecuentemente el estado general es muy bueno.

Examen físico: pueden presentar masa abdominal que por lo general no atraviesa la línea media.

Diagnósticos diferenciales: hay que pensar en neuroblastoma como también en patología benigna como la hidronefrosis.

¿Cómo se hace el diagnóstico? ante la sospecha se debe derivar al niño a un centro con servicio de hemato-oncología infantil. Y el diagnóstico se basa en la anatomía patológica. El material debe ser estudiado por un patólogo con experiencia en oncología infantil.

Tratamiento y pronóstico: el tratamiento se basa en la quimioterapia, cirugía y la radioterapia dependiendo de la estadificación y la edad del paciente. Entre el 75% y 90% de los niños se curan y esto depende de las características del paciente, de la histología, estadificación, factores de riesgo, tratamiento y de la institución tratante.

TUMORES RENALES
TUMOR DE WILMS (NEFROBLASTOMA)
TUMOR RABDOIDE
SARCOMA DE CELULAS CLARAS
CARCINOMA RENAL, NOS
TUMOR CARCINOIDE, NOS

LOCALIZACION TUMORES RENALES
RIÑON
RETROPERITONEAL
PELVIS / CANAL INGUINAL - EXTRARENAL DE WILMS

INC Instituto Nacional del Cáncer

Retinoblastoma

Representa aproximadamente el 3-4% de los tumores en Argentina y la mayor incidencia se observa en los menores de 2 años.

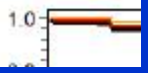
Forma de presentación: Los padres pueden notar que el niño tiene la pupila blanquecina u opaca (leucocoria). En las fotos con flash, el reflejo de la pupila, que normalmente es rojo, se ve blanco. Pueden consultar por estrabismo. Frecuentemente el estado general es muy bueno.

Examen físico: Leucocoria, estrabismo.

Diagnósticos diferenciales: Cataratas congénita, etc.

¿Cómo se hace el diagnóstico? Deben ser examinados por el oftalmólogo infantil bajo anestesia general y dilatación de la pupila.

Tratamiento y pronóstico: El tratamiento puede incluir la enucleación y según la estadificación se combina con quimioterapia y radioterapia. Entre el 85% y 98% de los niños se curan y esto depende de las características del niño, estadificación, tratamiento y de la institución tratante.



INC
Instituto Nacional del Cáncer

TUMORES DEL SNC

EPENDIMOMA
EPENDIMOMA ANAPLASICO
CARCINOMA PLEXO COROIDEO
ASTROCITOMA / GLIOMA ANAPLASICO
ASTROCITOMA FIBRILAR
ASTROCITOMA PILOCITICO
GLIOMA
GLIOBLASTOMA
GLIOBLASTOMA MULTIFORME
MEDULOBLASTOMA
TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO
TUMOR RABDOIDE TERATOIDE ATIPICO
OLIGODENDROGLIOMA
MENINGIOMA, NOS
MENINGIOMA ANAPLASICO
CRANIOFARINGIOMA
PINEOBLASTOMA
GANGLIOCITOMA
GANGLIOGLIOMA ANAPLASICO
TUMOR DE TRONCO NO BIOPSIADO
NEURILEMOMA (NEURINOMA, SCHWANNOMA)
NEUROSARCOMA / NEUROFIBROSARCOMA
HEMANGIOBLASTOMA
GERMINOMA (SNC)

LOCALIZACION T. CEREBRALES

MENINGES DEL CEREBRO
MENINGES DE MEDULA ESPINAL
MENINGES
CEREBRO
LOBULO FRONTAL
LOBULO TEMPORAL
LOBULO PARIETAL
LOBULO OCCIPITAL
PLEXO COROIDEO, 4°VENTRICULO
CEREBELO / FOSA POSTERIOR
TRONCO / PEDUNCULO CEREBRAL
TALAMO / SUPRATENTORIAL
SUPRASELAR / PARAMENINGEO
PLEXO COROIDEO/ VENTRICULO
MEDULA ESPINAL
COLA DE CABALLO
NERVIO OLFATORIO
QUIASMA OPTICO
TRACTO OPTICO
NERVIO OPTICO
NERVIO ACUSTICO
PARES CRANEALES
SNC

LOCALIZACION T. CEREBRALES

OTRAS GLANDULAS ENDOCRINAS
GLANDULA PITUITARIA / HIPOFISIS
DUCTUS CRANIOFARINGEO
GLANDULA PINEAL